

ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA ROSSONI

**ANÁLISE DOS TESTES DIAGNÓSTICOS NA TUBERCULOSE PULMONAR EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

CURITIBA

2015

ANDREA MACIEL DE OLIVEIRA ROSSONI

**ANÁLISE DOS TESTES DIAGNÓSTICOS NA TUBERCULOSE PULMONAR EM
CRIANÇA E ADOLESCENTES**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração: Infectologia Pediátrica.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Cristina de Oliveira
Rodrigues

Co-orientador: Prof. Dr. Antônio Ruffino Netto

CURITIBA

2015

R838 Rossoni, Andrea Maciel de Oliveira.
Análise dos testes diagnósticos na tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes / Andrea Maciel de Oliveira Rossoni. – Curitiba, 2015.
176 f.: il.; color.; 30 cm.

Orientador: Profª. Drª. Cristina de Oliveira Rodrigues.
Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente do Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

1. Tuberculose pulmonar - diagnóstico. 2. Assistência integral à saúde - métodos. 3. Avaliação de processos (Cuidados de saúde). I. Título. II. Rodrigues, Cristina de Oliveira.

NLMC: WF 415



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

*Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Saúde da Criança e do Adolescente*



Parecer

A banca examinadora, instituída pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO -
MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**,
do Setor de Ciências Saúde, da Universidade Federal do Paraná, após arguir a Doutoranda

Andréa Maciel de Oliveira Rossoni,

em relação ao seu trabalho de Tese de Doutorado intitulado:

"Análise dos Testes Diagnósticos na Tuberculose Pulmonar em Crianças"

é de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica, habilitando-a ao título de
Doutor em Saúde da Criança e do Adolescente,
Área de concentração em *Infectologia Pediátrica. Pediatria.*

Curitiba, 23 de fevereiro de 2015.

Cristina de Oliveira Rodrigues
Professora Cristina de Oliveira Rodrigues
UFPR, Orientadora e Presidente da Banca Examinadora.

Clemao Couto Sant'Anna
Professora Clemao Couto Sant'Anna
UFRJ, Primeiro Examinador.

Victor Florácio de Souza Costa Junior
Professor Victor Florácio de Souza Costa Junior
PUCPR, Segundo Examinador.

Eliane Mara Cesário Pereira Matos
Professora Eliane Mara Cesário Pereira Matos
UFPR, Terceira Examinadora.

Carlos Antonio Riedi
Professor Carlos Antonio Riedi
UFPR, Quarto Examinador

Mônica Nunes Lima Cat
Professora Mônica Nunes Lima Cat
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente

Dedico esta tese às pessoas mais importantes da minha vida:
O meu amado esposo,
um real companheiro, que sempre está ao meu lado.
Aos maiores presentes que Deus nos confiou, nossos filhos,
a razão de toda minha existência e
que por muitas vezes “abandonei” para fazer este trabalho.
Aos meus amados pais,
exemplo de tudo que sou hoje e a quem serei eternamente grata.
E a minhas queridas irmãs,
sempre unidas, mesmo que separadas!!!
Com amor, Andrea.

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente à Prof.^a Dr.^a Cristina de Oliveira Rodrigues, Professora Titular do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Coordenadora do Curso de Medicina da UFPR e Orientadora desta tese, minha eterna “ídala”. Pelos ensinamentos, paciência, presença constante em todas etapas deste estudo e acima de tudo pela amizade! Apoio não só na tese, mas em grande parte da minha vida acadêmica e pessoal.

Ao Prof. Dr. Antônio Ruffino Netto, Prof. Titular da Universidade de São Paulo, Coidealizador e Coorientador deste estudo, que me ensinou os primeiros passos na arte da pesquisa científica, e a quem eu muito admiro e respeito. Sempre me orientou levando-me a grandes oportunidades de crescimento. Meus sinceros agradecimentos e eterna gratidão.

À Prof.^a Dr.^a Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva, Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da UFPR, pela oportunidade da realização deste trabalho.

À Prof.^a Kerstin Taniguchi Abagge, Vice-Chefe do Departamento de Pediatria do Setor de Ciências da Saúde da UFPR.

À Prof.^a Dr.^a Mônica Nunes Lima, Coordenadora do Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR, pela oportunidade da realização deste trabalho e ensinamentos durante o curso.

Aos Prof. Dr. Calil Kairalla Farhat (*in memoriam*), Antônio Vladir Iazzeti, Sandra Oliveira Campos, Regina Célia Menezes Succi e demais professores e amigos da Disciplina de Infectologia Pediátrica, do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina, por todo

aprendizado que me proporcionaram, base da minha formação em Infectologia Pediátrica. Meu respeito e gratidão. Em especial à Prof.^a Dr.^a Regina, que me ajudou na elaboração deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Clemax Couto Santanna, grande mestre na Tuberculose Infantil, exemplo a ser seguido, agradeço pela colaboração na realização deste estudo e algumas vezes na condução de casos clínicos, para mim, sempre disponível e enriquecedor dos meus conhecimentos.

À Prof.^a Solange Goncalves David de Macedo pela grande colaboração na realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Dante Luiz Escuissato, um grande colaborador da Tuberculose no Paraná. Não tenho como agradecer as diversas vezes que nos ajudou na interpretação radiológica dos casos, como também na colaboração neste estudo. Mostra-se constantemente acessível e muito nos ensina.

Aos Prof. Dr. Afrânio Kritiski e Prof.^a Dr.^a Anete Trajman por todos ensinamentos e apoio na minha caminhada inicial na pesquisa clínica e neste estudo.

À Prof.^a Dr.^a Betina Mendez de Alcântara Gabardo, minha amiga-irmã, pela amizade e ajuda incondicional. Dupla em toda essa trajetória. Agradeço a Deus por nos colocar juntas nessa caminhada.

Ao Prof. Tony Tannus Tahan, pela amizade no dia a dia e com quem posso sempre contar com o apoio.

À Liza Regina Bueno Rosso e Maria Francisca Tereza Caldeira Scherner, pela ajuda com o acesso aos dados epidemiológicos.

À Prof.^a Elisângela Aparecida da Silva Lizzi, pela ajuda com a análise estatísticas. Os meus sinceros agradecimentos pela pronta ajuda nos momentos de desespero.

Às Prof.^a Dr.^a Marion Burger e Prof.^a Dr.^a Débora Carla Chong e Silva, pelo carinho especial nas sugestões como banca de qualificação.

A todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho, expresso meu sincero reconhecimento e gratidão.

Meu especial agradecimento a todas as crianças e familiares que colaboraram como sujeitos da pesquisa.

*Importante não é ver o que ninguém nunca viu,
mas sim, pensar o que ninguém nunca pensou,
sobre algo que todo mundo vê.*

Arthur Schopenhauer

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	20
1.1 OBJETIVOS	21
1.1.1 Objetivo Geral	21
1.1.2 Objetivos Específicos	22
2 REVISÃO DE LITERATURA	23
2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE	23
2.1.1 História epidemiológica de contato com caso tuberculoso	25
2.2 FISIOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE NA CRIANÇA.....	28
2.3 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA.....	30
2.3.1 Parâmetros clínicos	30
2.3.2 Exames radiológicos	32
2.3.3 Prova tuberculínica.....	33
2.3.4 Exames microbiológicos específicos para BAAR	34
2.3.4.1 Baciloscopia	35
2.3.4.2 Cultura.....	35
2.3.5 Exames laboratoriais complementares inespecíficos.....	36
2.3.5.1 Hemograma.....	36
2.3.5.2 Provas de atividade inflamatória	37
2.3.6 Escores diagnósticos.....	38
2.4 PERSPECTIVAS NO DIAGNÓTICO DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA.....	43
2.4.1 Técnicas de amplificação de ácido nucléico.....	43
2.4.2 Técnicas para coleta de espécime clínica	44
2.4.3 <i>Corda Dulce</i> ou <i>String test</i>	45

2.4.4 Ensaio de Liberação de Interferon Gama (<i>Interferon Gamma Release Assay</i> – IGRA)	46
2.4.5 Sorologia	46
2.4.6 Lipoarabinomanana na Urina	47
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS	48
3.1 MODELO DE ESTUDO	48
3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO	48
3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	48
3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	49
3.5 AMOSTRA.....	49
3.6 PROCEDIMENTOS.....	49
3.7 DEFINIÇÃO DE TERMOS.....	51
3.7.1 Testes diagnósticos.....	51
3.7.2 Criança sintomática	51
3.7.3 Avaliação dos resultados dos exames complementares	52
3.7.4 Informação sobre a vacinação com BCG	53
3.8 DIAGNÓSTICO FINAL DOS CASOS ACOMPANHADOS	54
3.8.1 Diagnóstico final definido pelo pesquisador	54
3.8.2 Diagnóstico final definido por painel de <i>experts</i> , considerado padrão ouro	54
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
3.10 APROVAÇÃO PELO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS	58
3.11 FOMENTO PARA PESQUISA	59
4 RESULTADOS.....	60
4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA	61
4.1.1 Características sociodemográficas.....	61
4.1.2 Informações sobre o caso índice de tuberculose	63

4.1.3 Características clínicas.....	64
4.1.4 História de tratamentos anteriores	66
4.1.5 Exames complementares	66
4.1.5.1 Exames de imagem do tórax.....	66
4.1.5.2 Prova tuberculínica.....	68
4.1.5.3 Exames laboratoriais complementares inespecíficos	68
4.1.5.4 Exames microbiológicos específicos para BAAR	68
4.1.6 Escores diagnósticos.....	69
4.1.7 Esquemas de tratamento para tuberculose realizados e evolução dos pacientes	70
4.1.8 Diagnóstico final	71
4.1.8.1 Diagnóstico final pelo pesquisador	71
4.1.8.2 Diagnóstico final pelos <i>experts</i> (padrão ouro)	71
4.2 COMPARAÇÃO ENTRE O GRUPO DE CRIANÇAS DOENTES (GRUPO TB) E O GRUPO DE CRIANÇAS NÃO DOENTES (GRUPO NTB)	72
4.2.1 Comparação das características sociodemográficas	72
4.2.2 Informações sobre o caso índice tuberculose	72
4.2.3 Características clínicas.....	74
4.2.3.1 Motivo do encaminhamento	74
4.2.3.2 Presença de sinais e sintomas sugestivos de tuberculose.....	75
4.2.3.3 Avaliação do estado nutricional.....	76
4.2.3.4 Realização de BCG	76
4.2.3.5 História de tratamento anterior	76
4.2.4 Exames Complementares	78
4.2.4.1 Exames radiológicos do tórax	78
4.2.4.2 Prova tuberculínica.....	78
4.2.4.3 Exames laboratoriais complementares inespecíficos	80

4.2.4.4 Exames microbiológicos diagnósticos específicos para BAAR	81
4.3 AVALIAÇÃO DOS SINAIS, SINTOMAS E EXAMES COMPLEMENTARES EM RELAÇÃO COM A IDADE.....	82
4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS AVALIADORES	87
4.5 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA.....	90
4.6 VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA.....	93
4.7 CONCORDÂNCIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA.....	96
4.8 CO-NEGATIVIDADE E CO-POSITIVIDADE DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA.....	99
4.9 ANÁLISE MULTIVARIADA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS COMO PREDITORES DO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE	100
5 DISCUSSÃO	102
6 CONCLUSÕES	119
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	121
APÊNDICES	131
ANEXOS	166
PRODUÇÃO ACADÊMICA.....	172

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AC	- Acurácia
BAAR	- Bacilo(s) álcool ácido resistente(s)
E	- Especificidade
HC	- Hospital de Clínicas
IGRA	- Ensaio de Liberação de Interferon Gama, do inglês: <i>Interferon Gamma Release Assay</i>
ILTB	- Infecção latente tuberculosa
IUATLD	- União Internacional Contra Tuberculose e Doenças Pulmonares, do inglês: <i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>
<i>M. tuberculosis</i>	- <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
MS	- Ministério da Saúde
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PPD – Rt 23	- Derivado proteico purificado – tuberculina pura 23, do inglês: <i>purified protein derivative – rensset tuberculin 23</i>
PT	- Prova tuberculínica
RxT	- Radiografia de tórax
S	- Sensibilidade
TAC	- Tomografia axial computadorizada
VHS	- Velocidade de hemossedimentação
VPN	- Valor Preditivo Negativo
VPP	- Valor Preditivo Positivo

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	–	FLUXOGRAMA PARA INVESTIGAÇÃO DE CONTATOS DE CASOS DE TUBERCULOSE MAIORES DE 10 ANOS DE IDADE (ADULTOS E ADOLESCENTES).....	26
FIGURA 2	–	FLUXOGRAMA PARA INVESTIGAÇÃO DE CONTATOS DE CASOS DE TUBERCULOSE MENORES DE 10 ANOS DE IDADE (EXCETO NEONATOS).	27
FIGURA 3	–	LINHA DO TEMPO DA INFECÇÃO TUBERCULOSA E O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA	29
FIGURA 4	–	TIPOS DE TOSSE NA CRIANÇA.....	31
FIGURA 5	–	RX CARACTERÍSTICO DE TUBERCULOSE NA CRIANÇA: CONDENSAÇÃO COM COMPROMETIMENTO HILAR	33
FIGURA 6	–	FLUXO PARA DEFINIÇÃO DO DIAGNÓSTICO FINAL PELA AVALIAÇÃO DOS <i>EXPERTS</i>	55
FIGURA 7	–	DIAGRAMA DE EÜLLER – SINAIS OU SINTOMAS, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E PROVA TUBERCULÍNICA ALTERADOS NO GRUPO TB.....	97
FIGURA 8	–	DIAGRAMA DE EÜLLER – SINAIS OU SINTOMAS, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E PROVA TUBERCULÍNICA ALTERADA NO GRUPO NTB	97
FIGURA 9	–	DIAGRAMA DE EÜLLER – AUSÊNCIA DE SINAIS OU SINTOMAS, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E PROVA TUBERCULÍNICA NORMAIS NO GRUPO TB	98
FIGURA 10	–	DIAGRAMA DE EÜLLER – AUSÊNCIA DE SINAIS OU SINTOMAS, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E PROVA TUBERCULÍNICA NORMAIS NO GRUPO NTB	99

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1	–	DISTRITO SANITÁRIO DE RESIDÊNCIA DOS PACIENTES ESTUDADOS MORADORES DE CURITIBA (n = 153)	61
GRÁFICO 2	–	DESCRIÇÃO DAS ALTERAÇÕES RADIOLÓGICAS ENCONTRADAS NOS 31 PACIENTES	67
GRÁFICO 3	–	DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE TRATAMENTO ANTERIOR NOS GRUPOS ESTUDADOS	77
GRÁFICO 4	–	DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE POSITIVIDADE DA PROVA TUBERCULÍNICA	79
GRÁFICO 5	–	DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE PROVA TUBERCULÍNICA (PT)	80
GRÁFICO 6	–	PRESENÇA DE SINAIS OU SINTOMAS NO GRUPO TB ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 2 ANOS DE IDADE)	82
GRÁFICO 7	–	PRESENÇA DE SINAIS OU SINTOMAS NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 5 ANOS DE IDADE)	83
GRÁFICO 8	–	PRESENÇA DE ALTERAÇÃO RADIOGRÁFICA NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 2 ANOS DE IDADE)	83
GRÁFICO 9	–	PRESENÇA DE ALTERAÇÃO RADIOGRÁFICA NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 5 ANOS DE IDADE)	84
GRÁFICO 10	–	PRESENÇA DE ALGUM EXAME LABORATORIAL ALTERADO NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 2 ANOS DE IDADE)	84

GRÁFICO 11 – PRESENÇA DE ALGUM EXAME LABORATORIAL ALTERADO NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 5 ANOS DE IDADE)	85
GRÁFICO 12 – PROBABILIDADE DE PELO MENOS UM SINAL OU SINTOMA DE ACORDO COM A IDADE NO GRUPO TB	86
GRÁFICO 13 – PROBABILIDADE DE ALTERAÇÃO RADIOGRÁFICA DE ACORDO COM A IDADE NO GRUPO TB	86
GRÁFICO 14 – PROBABILIDADE DE PELO MENOS UM EXAME ALTERADO DE ACORDO COM A IDADE NO GRUPO TB	87

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	–	NÚMERO DE CASOS DE TUBERCULOSE (TODAS AS FORMAS) E PREVALÊNCIA DA DOENÇA EM MENORES DE 0 A 14 ANOS, BRASIL, 2012	24
QUADRO 2	–	RISCO DE PROGRESSÃO NATURAL PARA TUBERCULOSE (TB) DOENÇA APÓS PRIMÓINFECÇÃO SEGUNDO FAIXA ETÁRIA	30
QUADRO 3	–	CRITÉRIOS DE STEGEN, JONES E KAPLAN PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE NA INFÂNCIA, 1969 38	
QUADRO 4	–	SISTEMA DE PONTUAÇÃO PROPOSTO PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS	39
QUADRO 5	–	SCORE PROPOSTO PELA IUATLD (<i>International Union Against Tuberculosis and Lung Disease</i>) PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS DE ACORDO COM A EPIDEMIOLOGIA LOCAL	40
QUADRO 6	–	DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BACILOSCOPIA NEGATIVA, BASEADO EM SISTEMA DE SCORES, PROPOSTO PELO MS, BRASIL, 2010	41
QUADRO 7	–	VALORES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS ESTUDOS EM ABORDAGEM DIAGNÓSTICA PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA	42

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	–	CAUSAS DE EXCLUSÃO DOS PACIENTES DO ESTUDO.....	60
TABELA 2	–	LOCAL DE RESIDENCIA DOS 33 PACIENTES ESTUDADOS, EXCLUINDO-SE CURITIBA.....	62
TABELA 3	–	CARACTERÍSTICA DAS MORADIAS DOS PACIENTES ESTUDADOS	63
TABELA 4	–	GRAU DE PARENTESCO DO PACIENTE COM O CASO ÍNDICE DE TUBERCULOSE.....	63
TABELA 5	–	SINTOMAS REFERIDOS POR 91 DOS 186 PACIENTES ANALISADOS.....	64
TABELA 6	–	OUTROS SINAIS E SINTOMAS APRESENTADOS ENTRE OS 91 PACIENTES SINTOMÁTICOS.....	65
TABELA 7	–	CARACTERÍSTICA SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES ESTUDADOS DE ACORDO COM CADA GRUPO	73
TABELA 8	–	CARACTERÍSTICA EM RELAÇÃO AO CONTATO COM CASO ÍNDICE NOS GRUPOS ESTUDADOS.....	74
TABELA 9	–	SINAIS E SINTOMAS APRESENTADOS PELAS CRIANÇAS ESTUDADAS	75
TABELA 10	–	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE O PRIMEIRO E SEGUNDO AVALIADOR.....	88
TABELA 11	–	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE O PRIMEIRO E TERCEIRO AVALIADOR.....	88
TABELA 12	–	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE O SEGUNDO E TERCEIRO AVALIADOR.....	89

TABELA 13	–	CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE O PADRÃO OURO E O PESQUISADOR	89
TABELA 14	–	SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA.....	91
TABELA 15	–	VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA...	94
TABELA 16	–	ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS OBSERVADOS	96
TABELA 17	–	CO-POSITIVIDADE E NEGATIVIDADE ENTRE A PROVA TUBERCULÍNICA E A HISTÓRIA DE CONTATO COM TUBERCULOSE.....	100
TABELA 18	–	CO-POSITIVIDADE E NEGATIVIDADE ENTRE A PRESENÇA DE QUEIXAS E ALTERAÇÃO RADIOLÓGICA.....	100
TABELA 19	–	REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA: VARIÁVEL DEPENDENTE: DOENÇA, VARIÁVEIS INDEPENDENTES: SINTOMAS.....	101
TABELA 20	–	REGRESSÃO LOGÍSTICA MULTIVARIADA: VARIÁVEL DEPENDENTE: DOENÇA, VARIÁVEIS INDEPENDENTES: EXAMES.....	101

RESUMO

A inexistência de testes diagnósticos acurados para a tuberculose pulmonar em crianças dificulta este diagnóstico. Teste diagnóstico é a nomenclatura atualmente utilizada para denominar toda ferramenta que contribui para o diagnóstico de uma doença ou sua evolução, podendo ser constituído de dados da história clínica, exame físico ou exames complementares. Desta forma, foi realizado este estudo com o objetivo de avaliar qual teste apresentava a melhor acurácia para diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças. Foi um estudo do tipo teste diagnóstico, com coleta de dados retrospectiva e prospectiva. A população do estudo constituiu-se de crianças até 14 anos de idade, com suspeita de tuberculose pulmonar, atendidas no ambulatório de referência para tuberculose infantil do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, entre janeiro de 2005 a julho de 2010. Foram avaliados: história clínica e epidemiológica, exames complementares e escores diagnósticos. O diagnóstico final, considerado como padrão ouro, foi definido por um painel de *experts* (avaliadores externos). Foi realizada uma análise descritiva e comparativa dos dados e o nível de significância considerado foi de 5%. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da instituição. A amostra final foi de 186 crianças: 21 (11,3%) doentes (grupo TB) e 165 (88,7%) não doentes (grupo NTB). Quanto as características sociodemográficas, os grupos foram homogêneos. O grupo TB apresentou 85% de história de contato com caso tuberculoso (principalmente os pais), com uma frequência maior de múltiplos contatos ($p=0,02$); 85,7% apresentavam algum sinal ou sintoma e, estes quando presentes foram estatisticamente mais frequentes neste grupo. Os testes com melhor sensibilidade para o diagnóstico foram: tosse (76,2%); presença de pelo menos um sinal ou sintoma (85,7%); história epidemiológica presente (85,7%); radiografia de tórax (RxT) alterada (85,7%); associação de sinais ou sintomas com epidemiologia (71,4%) e os diversos escores testados (71,4 – 95,2%). Para acurácia foram: RxT alterada (91,4%); escores testados (90,3 – 94,1%); associação de sinais e/ou sintomas, epidemiologia, RxT e prova tuberculínica (PT) (91,4%) e essa mesma associação independente da PT (95,1%). Os valores preditivos positivos (VPP) que melhor prediziam o diagnóstico foram: a baciloscopia, a cultura ou a associação de sinais e/ou sintomas, epidemiologia, RxT e PT. Dentre os escores, o VPP variou de 58,1 a 74,5%. Para as variáveis analisadas todas apresentaram valores preditivos negativos adequados. Na análise multivariada, a associação de tosse, sudorese e anorexia foi a que apresentou a melhor precisão diagnóstica (88,7%). A concordância entre a PT e a história epidemiológica foi substancial, enquanto entre a RxT e a clínica foi moderada. Concluiu-se que o escore preconizado pelo Ministério da Saúde, assim como as associações que envolviam presença de sinais ou sintomas, RxT alterada e vínculo epidemiológico (preferencialmente com PT reatora) foram os que apresentaram uma melhor performance, devendo estes testes diagnósticos serem incluídos pelos programas de saúde, adequados para a realidade epidemiológica local e validados na região de sua utilização.

Palavras-chave: Diagnóstico. Tuberculose. Criança.

ABSTRACT

The lack of accurate diagnostic tests in pulmonary tuberculosis in children delays the diagnosis. Diagnostic test is the nomenclature currently used to name any tool that contributes to the diagnosis of a disease or its evolution, and may include data from clinical history, physical examination or tests. This study was conducted in order to evaluate the diagnostic accuracy for better diagnostic test for definition, due to the difficulty in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood. It was a study for a diagnostic test that collected retrospective and prospective data. The study population consisted of children under 14 years of age with suspected pulmonary tuberculosis, treated at the outpatient clinic reference for childhood tuberculosis of the Clinical Hospital of the Federal University of Parana, from January 2005 to July 2010. It was evaluated: clinical and epidemiological history, complementary tests and diagnostic scores. The final diagnosis, considered the gold standard, was defined by a panel of experts (external evaluators). A descriptive and comparative analysis was performed and the significance level was 5%. The Research Ethics Committee in Human Beings of the hospital approved this study. The final sample of 186 children: 21 (11.3%) patients considered illness (TB group) and 165 (88.7%) patients did not (NTB group). Among the sociodemographic characteristics, the groups were homogeneous. The TB group also showed 85% of history of contact with tuberculosis case (especially parents), with a higher frequency of multiple contacts ($p = 0.02$); 85.7% had signs or symptoms and, when present, all of them were statistically more frequent in this group. The tests with better sensitivity for the diagnosis were: cough (76.2%); presence of at least one sign or symptom (85.7%); this epidemiological history (85.7%); abnormal chest X-ray (CXR) (85.7%); signs or symptoms associated with the epidemiology (71.4%) and the various scores tested (from 71.4 to 95.2%). For accuracy were the abnormal CXR (91.4%); tested scores (90.3 to 94.1%); signs association of and symptoms, epidemiology, CXR and tuberculin skin test (TST) (91.4%) and the same tests without the TST (95.1%). The positive predictive values (PPV) that best predicted the diagnosis were: sputum smear microscopy, culture or association of signs and symptoms, epidemiology, CXR and TST. Among the scores, the PPV ranged from 58.1 to 74.5%. For variables all had adequate negative predictive values. In multivariate analysis, the association of cough, sweating and anorexia presented the best diagnostic accuracy (88.7%). The agreement between the TST and the epidemiological history was substantial, but between the CXR and the clinic was moderate. It was concluded that the recommended score by the Ministry of Health as well as the associations involving the presence of signs or symptoms, CXR abnormal and epidemiological link (mainly with TST positive) presented the best performance, and these diagnostic tests should be included by health programs, suitable to the local epidemiological reality and validated in the region of use.

Keyword: Diagnosis. Tuberculosis. Child.

1 INTRODUÇÃO

A tuberculose continua sendo um sério problema da saúde pública e é mundialmente considerada uma das doenças crônicas mais preocupantes, principalmente nos países em desenvolvimento. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estimou 8,6 milhões de pessoas adoecendo por tuberculose em 2012 (WHO, 2013). No Brasil, para este mesmo período, ocorreram aproximadamente 70.000 casos novos da doença (incidência de 36,0/100.000 habitantes) com uma taxa de letalidade de 3,2% (BRASIL, 2014a; b). Esta taxa de incidência mantém o Brasil na última posição entre os 22 países prioritários e em 17^a no número absoluto de casos. A OMS define estes países, desta forma, por apresentarem 80% da carga mundial de tuberculose (WHO, 2013).

Os avanços no conhecimento sobre a doença e a tecnologia disponível para o controle da tuberculose não são suficientes para impactar na morbimortalidade. No Brasil os bolsões de pobreza, a epidemia da AIDS, o envelhecimento da população, o abandono do tratamento, a deterioração dos serviços de saúde e a falta de novos produtos para o diagnóstico, prevenção e tratamento dificultam seu controle e mantêm este cenário (NICOL *et al.*, 2011).

As crianças são responsáveis por 10 a 20% da carga global de tuberculose no mundo, mas ainda são negligenciadas no que se refere ao diagnóstico e formulações terapêuticas adequadas (PEREZ-VELEZ, 2012). Nos países de alta carga, como o Brasil, estima-se que a ocorrência de tuberculose em menores de 15 anos seja superior a 10% do total de casos (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012); porém, de acordo com os dados reportados pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil em 2013 dentre os casos notificados no país, apenas 3,2% do total de casos foram em crianças e em Curitiba 1,9% (BRASIL, 2014b).

Por muitos anos a prevenção, o diagnóstico e o tratamento de tuberculose nas crianças não foram prioridades entre as ações de controle da doença. Até que em 2006, iniciou-se a implantação da estratégia *Stop TB*, que estabelece metas para o controle global da tuberculose. Os objetivos principais dessa estratégia são fundamentados em cinco indicadores: incidência, prevalência, detecção de casos, taxas de cura e óbito por tuberculose. A partir desta iniciativa, houve inclusão dos grupos de alto risco ou vulneráveis, passando o tema “tuberculose na criança” a ter

mais importância e constar entre as metas dos programas de saúde (RAVIGLIONE, 2007).

Não existe um método de fácil aplicação e acurado para diagnóstico de tuberculose pulmonar na infância, principalmente pelo fato das crianças não saberem expectorar e por apresentarem uma baixa quantidade de bacilos no escarro (doença paucibacilar). Assim, há uma grande dificuldade na comprovação com os métodos bacteriológicos. Na maioria das vezes, o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças é baseado em uma combinação de critérios clínicos e epidemiológicos, associados a um teste não específico de infecção tuberculosa (a prova tuberculínica – PT) e a radiografia de tórax (RxT), não existindo padrão ouro para este diagnóstico, nem um algoritmo diagnóstico universal (LIGHTER; RIGAUD, 2009; WHO, 2013). Desta forma, existe uma necessidade de técnicas mais sensíveis, específicas e práticas para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em criança, com padronização da utilização destes critérios.

Teste diagnóstico é o nome dado a toda ferramenta que contribui para o diagnóstico de uma doença ou sua evolução, podendo ser constituído de dados da história clínica, exame físico ou exames complementares. Pode ser analisado em conjunto ou isoladamente (NEVES *et al.*, 2003). Este estudo foi realizado com o intuito de avaliar os testes utilizados rotineiramente e auxiliar os profissionais de saúde para um melhor atendimento à criança com suspeita de tuberculose.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo Geral

- a) Analisar qual(is) dos testes diagnósticos utilizados apresentam uma maior acurácia para definição diagnóstica, na investigação da tuberculose na infância.

1.1.2 Objetivos Específicos

- b) Descrever as características sociodemográficas, clínicas e laboratoriais das crianças com suspeita de tuberculose pulmonar;
- c) Avaliar a concordância, co-positividade e co-negatividade dos principais testes diagnósticos realizados;
- d) Identificar a associação de exames e características clínico-epidemiológicas que apresentem a melhor performance para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DA TUBERCULOSE

A tuberculose está entre as 15 principais causas de morte no mundo e no ano de 2012, mais de um milhão de pessoas morreram como consequência deste agravo. Atualmente é a segunda causa de morte dentre as doenças infecto contagiosas, perdendo apenas para o HIV que, por sua vez, apresenta a tuberculose como sua principal causa de óbito. Desta forma, a tuberculose ainda é um grande desafio para os serviços de saúde no mundo (WHO, 2014).

Estimativas da OMS apontam para 8.6 milhões de casos novos de tuberculose no ano de 2012, com 1.3 milhões de mortes. Dentre os casos novos, estima-se que 13% ocorreram em pacientes que vivem com HIV/AIDS e 5% eram casos com microorganismos resistentes a vários fármacos. Em crianças abaixo de 15 anos, a estimativa foi de 530.000 casos com 6 a 8% de mortes, excluindo-se as mortes de pacientes coinfectados TB/HIV (WHO, 2013).

No Brasil, no ano de 2013 ocorreram aproximadamente 88.500 casos da doença, com uma letalidade de 3,1% (BRASIL, 2014b), o que mantém o país na última posição em incidência e 17^a em número absoluto de casos entre os 22 países priorizados pela OMS por apresentarem 80% da carga mundial da tuberculose (WHO, 2013).

O número de casos de tuberculose na infância estimado para países de alta incidência é de mais de 10% de todos os casos (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012). Contudo em 2012, o Brasil notificou apenas 3,0% dos seus casos em crianças e Curitiba apenas 1,9% (BRASIL, 2014b). No Quadro 1 pode-se observar os vários percentuais de notificação e taxas de prevalência da tuberculose em crianças em diversos estados do Brasil e cidades de maior número de casos no Paraná.

QUADRO 1 – NÚMERO DE CASOS DE TUBERCULOSE (TODAS AS FORMAS) EM
MAIORES E MENORES DE 15 ANOS E PREVALÊNCIA DA DOENÇA
NOS MENORES DE 15 ANOS, BRASIL, 2012

LOCAL	Nº DE CASOS EM > 15 ANOS OU MAIS (%)	Nº DE CASOS DE 0 A 14 ANOS (%)	Nº DE HABITANTES DE 0 A 14 ANOS	PREVALÊNCIA DE 0 A 14 ANOS*
Amazonas	2.670 (93,8)	176 (6,2)	1.167.137	15,1
Rio de Janeiro	13.195 (96,8)	433 (3,2)	3.334.425	13,0
Pernambuco	5.281 (96,2)	206 (3,8)	2.209.902	9,3
Acre	392 (95,4)	19 (4,6)	253.227	7,5
Rio Grande do Sul	6.192 (97,5)	157 (2,5)	2.144.712	7,3
Paraíba	1.308 (95,5)	62 (4,5)	924.676	6,7
Mato Grosso do Sul	1.025 (96,4)	38 (3,6)	604.527	6,3
Rondônia	630 (96,0)	26 (4,0)	412.489	6,3
Mato Grosso	1.444 (96,8)	48 (3,2)	772.350	6,2
São Paulo	18.221 (97,3)	500 (2,7)	8.660.748	5,8
Amapá	226 (94,6)	13 (5,4)	228.754	5,7
Ceara	3.928 (97,0)	120 (3,0)	2.122.855	5,7
Rio Grande do Norte	1.144 (96,5)	41 (3,5)	764.807	5,4
Para	3.899 (96,9)	123 (3,1)	2.357.271	5,2
Bahia	5.639 (97,2)	163 (2,8)	3.466.073	4,7
Espirito Santo	1.394 (97,8)	32 (2,2)	793.059	4,0
Tocantins	193 (92,8)	15 (7,2)	394.181	3,8
Santa Catarina	2.086 (97,8)	47 (2,2)	1.328.352	3,5
Maranhão	2094 (96,9)	66 (3,1)	2.011.407	3,3
Roraima	129 (96,3)	5 (3,7)	153.868	3,2
Distrito Federal	402 (95,5)	19 (4,5)	611.344	3,1
Alagoas	1.224 (97,9)	26 (2,1)	892.695	2,9
Minas Gerais	4.234 (97,2)	121 (2,8)	4.249.416	2,8
Piauí	784 (97,3)	22 (2,7)	802.657	2,7
Paraná	2.563 (98,0)	52 (2,0)	2.317.090	2,2
Sergipe	590 (98,7)	8 (1,3)	546.650	1,5
Goiás	1.088 (98,8)	13 (1,2)	1.430.460	0,9
Total (Brasil)	82.001 (97,0)	2554 (3,0)	44.955.132	5,7
Curitiba	507 (98,1)	10 (1,9)	340.058	2,9
Paranaguá	144 (99,3)	1 (0,7)	36.677	2,7

FONTE: Numero de casos: (Brasil, 2014b); População Estimada: IBGE (Brasil, 2014a)

NOTA: *Casos/100.000 habitantes

Apesar de perfazerem 10 a 20% da carga global de tuberculose no mundo, as crianças são historicamente negligenciadas em relação às condutas frente à esta

doença, em grande parte devido à dificuldade diagnóstica nessa faixa etária (PEREZ-VELEZ, 2012).

Cada caso de tuberculose na criança representa uma transmissão recente na comunidade, portanto é uma medida direta do controle de infecção, representando um evento sentinela da doença. Devido a isto, a incidência da tuberculose na criança, particularmente em menores de cinco anos, é provavelmente o melhor indicador da transmissão ativa da tuberculose em pessoas de todas as idades, refletindo desta forma a epidemiologia da tuberculose em todas as faixas etárias (BLOCH; SNIDER, 1986).

2.1.1 História epidemiológica de contato com caso tuberculoso

Como mais de 90% dos casos de tuberculose na criança ocorrem dentro dos primeiros anos após a primo-infecção (MARAIS, 2014), é mandatória a procura do caso índice que infectou a criança. Da mesma forma, toda vez que se descobre um adulto bacilífero deve-se investigar, dentre os contatos, a presença de crianças doentes e/ou infectadas (WHO, 2006).

Contato próximo é definido como todo indivíduo que mora no mesmo domicílio, ou que tenha contato frequente e prolongado com caso doente de tuberculose (caso índice). O caso índice deve apresentar baciloscopia ou cultura de escarro positivas para bacilo álcool ácido resistente (BAAR). Os doentes que apresentam apenas cultura positiva também são considerados infectantes, apesar de que em menor proporção em relação aos com baciloscopia positiva (WHO, 2006).

No Brasil, segundo o Manual de Recomendações para controle da tuberculose do MS, todas as pessoas contatos de pacientes bacilíferos devem ser avaliadas visando diagnosticar possível doença ativa ou infecção latente tuberculosa (ILTB). Com o tratamento precoce da doença, diminui-se a morbimortalidade e a disseminação do bacilo, assim como o desenvolvimento da doença ativa em pessoas com infecção latente (BRASIL, 2011).

As Figuras 1 e 2 apresentam os fluxogramas adotados no país para investigação de contatos de tuberculose. Independente da idade, os indivíduos que apresentam sintomas devem ser avaliados até definição diagnóstica; enquanto, nos indivíduos assintomáticos, a conduta depende da idade. Os contatos maiores de 10

anos, devem fazer inicialmente a PT e se esta resultar positiva, realizam a RxT (Figura 1). Os menores de 10 anos são sempre avaliados com a PT e a RxT (Figura 2).

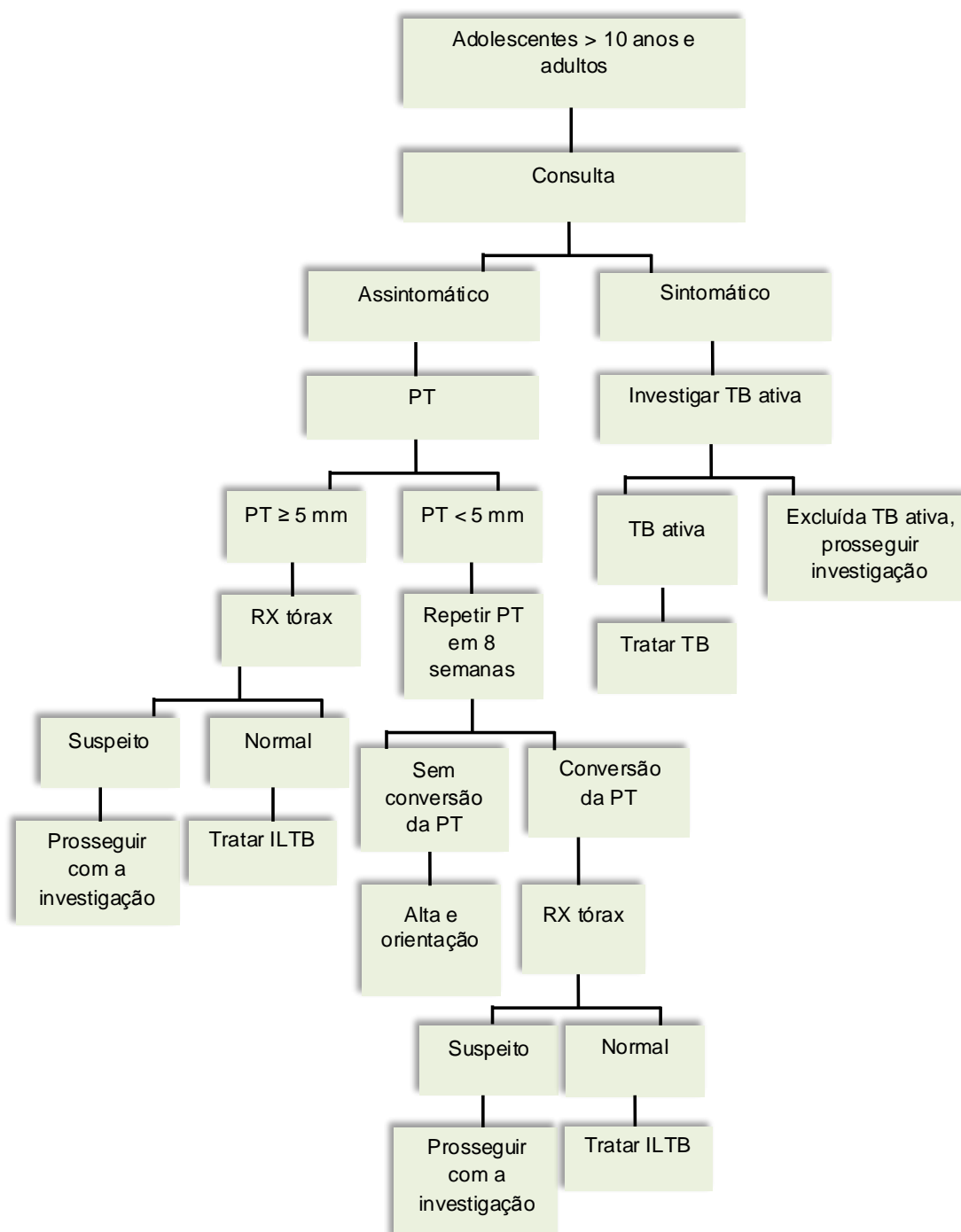


FIGURA 1 - FLUXOGRAMA PARA INVESTIGAÇÃO DE CONTATOS DE CASOS DE TUBERCULOSE MAIORES DE 10 ANOS DE IDADE (ADULTOS E ADOLESCENTES)

FONTE: Brasil (2011)

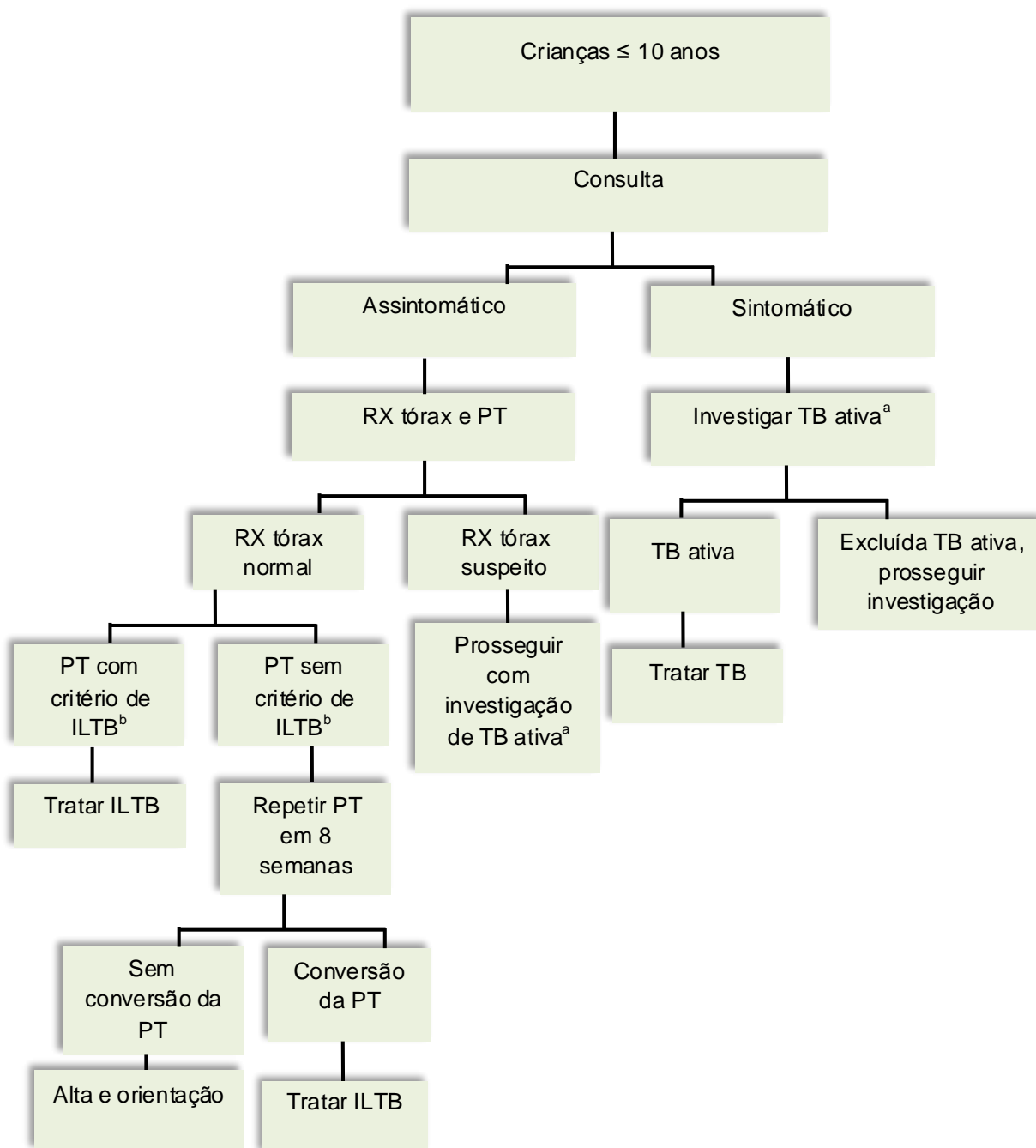


FIGURA 2 - FLUXOGRAMA PARA INVESTIGAÇÃO DE CONTATOS DE CASOS DE TUBERCULOSE MENORES DE 10 ANOS DE IDADE (EXCETO NEONATOS)

NOTA: a) Utilizar o quadro diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes com baciloscopia negativa, baseado em sistema de escores, proposto pelo MS, Brasil, 2010;
b) PT \geq 5mm (em crianças não vacinadas com BCG, vacinadas há mais de 2 anos ou imunodeprimidos) ou PT \geq 10mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos

FONTE: Brasil (2011)

Independente da idade, caso o paciente seja assintomático, com PT positiva e RxT normal, recebe o diagnóstico de ILTB e deve ser tratado para essa situação.

Para o diagnóstico e tratamento da doença ativa, o paciente deve apresentar confirmação bacteriológica ou avaliação clínica e radiológica compatível com a doença.

Caso o paciente seja assintomático, com duas PT negativas (repetidas com intervalo de 8 semanas), e quando realizada a R_xT, esta seja normal, deve ser feito apenas acompanhamento clínico com ênfase nos 2 primeiros anos após o contato (BRASIL, 2011).

2.2 FISIOPATOLOGIA DA TUBERCULOSE NA CRIANÇA

Após o contato com um paciente com tuberculose pulmonar bacilífera, os indivíduos podem ou não se infectar com *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*). Esta infecção depende da carga bacilar do doente, do ambiente de contato, do tempo de exposição, além das condições do hospedeiro. Caso o contato desenvolva a infecção, a resposta inicial é uma reação de hipersensibilidade tardia, com a formação do nódulo de Ghon, usualmente situado no pulmão. Este progride por disseminação linfática para linfonodos regionais (mediastinal ou de hilo pulmonar), formando o complexo de Ghon ou complexo primário, com ou sem reação pleural. Nesta fase da infecção pode-se encontrar cultura positiva, sem significar doença em atividade (MARAIS *et al.*, 2004; BLOK *et al.*, 2014).

Em aproximadamente 95% dos indivíduos, o sistema imunológico consegue bloquear o complexo primário contendo a infecção, com poucos ou nenhum sintoma. Os sintomas, quando presentes, são autolimitados, como uma infecção viral ou reações de hipersensibilidade: eritema nodoso ou conjuntivite flictenular (MARAIS, 2014). Porém, em poucos indivíduos (5%), geralmente crianças, a infecção não é contida e a tuberculose doença se desenvolve, chamada então de tuberculose primária. Em mais de 90% dos casos ocorre entre os primeiros 2 a 12 meses após a infecção. Este quadro geralmente não apresenta os sintomas característicos da tuberculose pois é uma doença paucibacilar (MARAIS *et al.*, 2004; CRUZ; STARKE, 2007; KRUK *et al.*, 2008; HERTTING; SHINGADIA, 2014).

Com o passar dos anos, nos indivíduos que conseguiram controlar a infecção, esse foco pode reativar e desenvolver a tuberculose pós-primária. Quando ocorre por comprometimento da imunidade é chamada de doença por reativação.

Quando ocorre por um novo contato, é chamada de doença por reinfeção. A tuberculose pós-primária é a forma de apresentação mais comum nos adolescentes e adultos (MARAIS *et al.*, 2004; CRUZ; STARKE, 2007; HERTTING; SHINGADIA, 2014).

A topografia de desenvolvimento da tuberculose, se pulmonar ou extrapulmonar, depende do local e tipo de disseminação do nódulo de Ghon, podendo ocorrer por contiguidade, via hematogênica ou linfática (MARAIS *et al.*, 2004).

A história natural da doença demonstra que a idade que ocorreu a infecção primária e o estado imunológico são as variáveis mais importantes para determinar o risco de progressão para doença ativa (MARAIS *et al.*, 2004; MARAIS, 2008). A Figura 3 demonstra a clássica linha do tempo da doença, descrita pela primeira vez por Wallgren em 1948 (WALLGREN¹ 1948, apud MARAIS *et al.*, 2004).

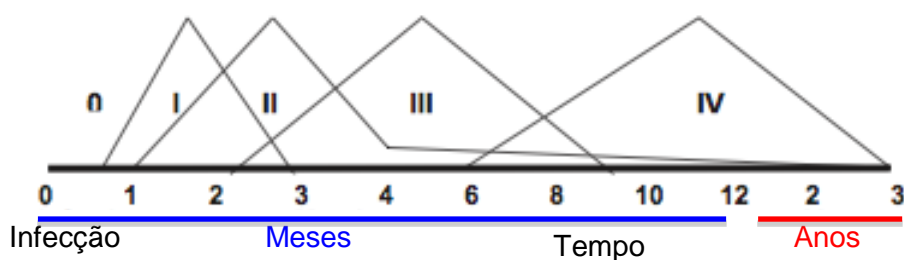


FIGURA 3 - LINHA DO TEMPO DA INFECÇÃO TUBERCULOSA E O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DA DOENÇA

NOTA: Fase 0: Incubação;

Fase I: Conversão da prova tuberculínica;

Fase II: Formação do Foco de Ghon e doença de disseminação miliar;

Fase III: Doença de complexo primário (em crianças < 5 anos) e derrame pleural (em crianças > 5 anos);

Fase IV: Doença semelhante ao adulto (em crianças > 10 anos).

FONTE: Marais *et al.* (2004)

¹ WALLGREN, A. The time-table of tuberculosis. **Tubercle**, v. 29, n . 11, p. 245-51, Nov 1948. ISSN 0041-3879. Available at: <<http://RxT.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18101320>>.

De um modo geral o risco de progressão para doença ativa é de 5 a 10% para adultos e crianças maiores imunocompetentes e de até 40% para crianças nos dois primeiros anos de vida. Adolescentes têm um risco discretamente aumentado em relação aos adultos e crianças entre 2 e 10 anos de idade (NEMIR, 1986; MARAIS *et al.*, 2004). O Quadro 2, descreve o risco percentual de progressão para doença em relação à faixa etária. Além da idade e da resposta imune, o número de bacilos e a virulência da cepa infectante são fatores que influenciam no desenvolvimento da tuberculose doença (LIGHTER; RIGAUD, 2009).

QUADRO 2 – RISCO DE PROGRESSÃO NATURAL PARA TUBERCULOSE (TB) DOENÇA APÓS PRIMÓINFECÇÃO SEGUNDO FAIXA ETÁRIA

FAIXA ETÁRIA	RISCO DE DESENVOLVER TB PULMONAR (%)	RISCO DE DESENVOLVER TB MILIAR OU MENÍNGEA (%)
< 1 ano	30 a 40	10 a 20
1 a < 2 anos	10 a 20	2 a 5
2 a < 5 anos	5	0,5
5 a < 10 anos	2	< 0,5
≥ 10 anos	10 a 20	< 0,5

FONTE: Adaptado de Marais *et al.* (2004)

2.3 TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

2.3.1 Parâmetros clínicos

Geralmente os sinais e sintomas da tuberculose nas crianças são inespecíficos e se confundem com infecções próprias da infância, o que traz dificuldades para a suspeição diagnóstica. Para investigação desta doença deve-se pesquisar a presença da tríade clássica: redução do apetite, perda de peso e tosse crônica (HERTTING; SHINGADIA, 2014).

Frequentemente, crianças entre 5 e 10 anos apresentam quadros assintomáticos ou com poucos sintomas, enquanto que as crianças de faixa etária

menor, apresentam principalmente sintomas respiratórios. Nos adolescentes a apresentação clínica é similar à da tuberculose no adulto (HERTTING; SHINGADIA, 2014).

A tosse é caracterizada por ser persistente, com mais de duas semanas de duração e com piora progressiva, mas diferente de outras etiologias de tosse crônica nesta fase de vida, conforme ilustrado na Figura 4. Nas fases iniciais, a tosse pode ser seca, mas tende na evolução a se tornar produtiva. As crianças geralmente não apresentam outros sintomas respiratórios. A ausculta pulmonar pode ser normal ou apresentar ruídos adventícios. É mandatório considerar o diagnóstico de tuberculose em uma criança com pneumonia ou asma que não melhoram com tratamento habitual, como antibioticoterapia e broncodilatadores (MARAIS *et al.*, 2005a).

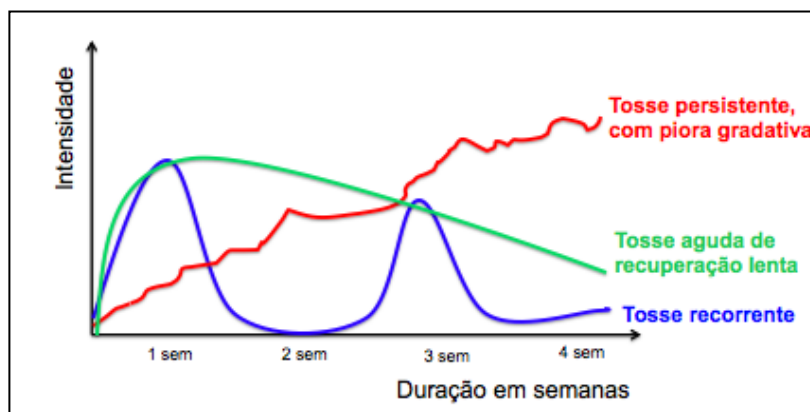


FIGURA 4 – TIPOS DE TOSSE NA CRIANÇA

FONTE: Adaptado de Marais *et al.* (2005a)

A febre, quando presente, é persistente, geralmente acima de 38°C, e ocorre frequentemente no final da tarde. Além da perda de peso, pode-se observar retificação das curvas de peso e estatura. Outros sinais e sintomas gerais como anorexia, adinamia, sudorese noturna, hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia podem estar presentes e ajudar na suspeição diagnóstica. Sinais autolimitados de hiperreatividade do sistema imunológico, como a conjuntivite flictenular e o eritema nodoso, são sugestivos de infecção tuberculosa e também podem auxiliar no diagnóstico (MARAIS, 2014).

Normalmente a presença dos sinais e/ou sintomas é baixa, mas quando encontram-se presentes, ocorrem de uma forma persistente e não remittente. A existência de sintomas é de grande valor no diagnóstico da tuberculose em crianças

(MARAIS *et al.*, 2005a). Vale ressaltar que em crianças infectadas pelo HIV os sinais e sintomas geralmente não são clássicos, o que pode retardar ainda mais o diagnóstico.

A tuberculose pode afetar praticamente todos os órgãos e, nestes casos, os sintomas irão variar de acordo com o sítio da doença. Na criança, os principais sítios de tuberculose extrapulmonar são ganglionar e meníngeo (HERTTING; SHINGADIA, 2014).

2.3.2 Exames radiológicos

A RxT deve ser sempre realizada em posição pósterio-anterior e perfil e na maioria das vezes, seu resultado prescinde de exames mais sensíveis como a tomografia axial computadorizada (TAC) de tórax. A RxT é de fundamental importância no diagnóstico, pois pode demonstrar alterações estruturais antes do aparecimento dos sintomas clínicos, apesar da sua normalidade não excluir o diagnóstico. É útil também no seguimento terapêutico e na avaliação de complicações. Entretanto, a interpretação dos seus achados depende da habilidade do examinador, como também um outro fator desfavorável é que as alterações em crianças imunossuprimidas podem ser atípicas (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012; MARAIS, 2014).

Em crianças imunocompetentes a imagem mais típica da tuberculose é a doença do complexo primário, a qual consiste na presença de condensação, similar a quadros de pneumonias causadas por bactérias comuns, porém, associada a linfonodomegalias hilares ou subcarinais (Figura 5). Pode ainda estar presente compressão da via aérea ou redução do lobo médio (síndrome do lobo médio) e a escavação é um achado pouco comum. Na tuberculose miliar é característico o infiltrado micronodular difuso. Nos adolescentes os achados são mais parecidos com a tuberculose pós-primária dos adultos, podendo apresentar lesões mais em ápice, escavadas e associadas à derrame pleural (GIE, 2003; WHO, 2006).

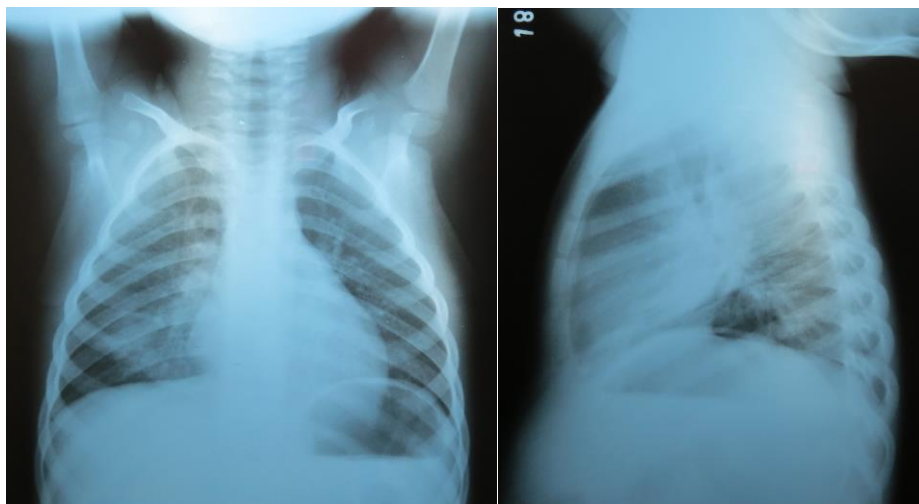


FIGURA 5 – RADIOGRAFIA DE TÓRAX CARACTERÍSTICA DE TUBERCULOSE NA CRIANÇA: CONDENSAÇÃO COM COMPROMETIMENTO HILAR.

FONTE: O autor (2015)

A TAC de tórax apesar de mais sensível, deve ser reservada para diagnósticos diferenciais ou casos complicados, devido a grande exposição à radiação e ao seu alto custo (MARAIS, 2014). Não existe uma indicação rotineira de realização de TAC em pacientes assintomáticos.

2.3.3 Prova tuberculínica

A PT é um teste *in vivo*, no qual se mede a enduração formada na pele por uma intradermorreação, em resposta à injeção de uma tuberculina, o PPD – Rt 23 (derivado proteico purificado – *renset tuberculin 23*). Esta reação pode ocorrer em indivíduos infectados pelo *M. tuberculosis*, sem necessariamente indicar doença (HERTTING; SHINGADIA, 2014).

Este teste é válido quando associado a outros critérios diagnósticos. A dificuldade na sua interpretação encontra-se na possibilidade de ocorrerem falsos negativos e positivos. Os falsos negativos podem ocorrer por erros na técnica de aplicação, má qualidade no PPD – Rt 23 ou fatores referentes à imunidade do indivíduo como imunossupressão, quadros virais, febre, aplicação prévia de vacinas de vírus vivo atenuado. Os falsos positivos são devido à reação cruzada com outras

micobactérias, como *M. bovis* (vacina BCG) ou micobactérias ambientais (HERTTING; SHINGADIA, 2014).

A PT é um teste de baixo custo, que apresenta uma sensibilidade entre 70 e 80% em imunocompetentes. Porém, é necessário que todas as etapas de sua realização sejam padronizadas e realizadas por pessoas treinadas, para que se tenha confiabilidade no seu resultado. Por ser de aplicação *in vivo*, às vezes tem sua interpretação dificultada na repetição do exame, pela possibilidade do efeito *booster*, como também apresenta a desvantagem de necessitar de uma segunda visita ao serviço de saúde para a leitura do teste (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012).

Atualmente os cortes recomendados para PT reatoras pelo MS do Brasil são endurações maiores e iguais a 5mm em indivíduos vacinados há mais de dois anos, nunca vacinados ou imunossuprimidos; e endurações maiores e iguais a 10mm para pessoas vacinadas há menos de dois anos. Quando há uma repetição da PT, a positividade da segunda prova é considerada quando há um incremento de 10mm ou mais, sendo denominada viragem tuberculínica (BRASIL, 2011).

2.3.4 Exames microbiológicos específicos para BAAR

A probabilidade de se alcançar uma confirmação bacteriológica depende da extensão da doença e do tipo de espécime coletado.

A dificuldade do isolamento bacteriológico do BAAR em crianças não decorre apenas do fato da doença ser paucibacilar, mas também pela dificuldade de obter amostras respiratórias adequadas. Dentre as alternativas possíveis para coleta de material estão: os lavados gástrico e bronco-alveolar, o swab laríngeo, o escarro induzido, o aspirado nasofaríngeo e o próprio escarro, este apenas em crianças maiores, geralmente adolescentes. A coleta combinada de espécimes prevê um rendimento maior. Apesar das dificuldades, a confirmação bacteriológica deve sempre ser tentada, embora isto não deva retardar o tratamento (MAR AIS, 2014).

O lavado gástrico continua sendo a forma mais comum de obter amostras respiratórias em crianças pequenas, que podem ser realizadas tanto de forma ambulatorial como mediante hospitalização. Esta coleta de lavado gástrico deve ser efetuada apenas onde a cultura para *M. tuberculosis* encontra-se disponível, pelo risco de falsos positivos com a baciloscopia devido à presença de outras

micobactérias no conteúdo gástrico (LOBATO *et al.*, 1998; MACIEL *et al.*, 2010). A OMS preconiza a coleta de três amostras (WHO, 2006).

2.3.4.1 Baciloscopia

A baciloscopia é um dos métodos mais fáceis e rápidos de demonstrar a presença de micobactérias, e geralmente é realizada com a coloração padrão de Ziehl-Neelsen. Apresenta alta especificidade e baixo custo. Além de auxiliar na confirmação da doença serve para acompanhamento de casos que apresentaram esse exame positivo na ocasião do diagnóstico. Podem ocorrer falsos positivos, devido a micobactérias não tuberculosas (por exemplo *Mycobacterium gastrí*), e não permite diferenciar bacilo morto de bacilo viável. Porém, sua maior restrição no diagnóstico em crianças é sua baixa positividade, de apenas 1 a 15%; pois para conseguir visualizar os bacilos com esta técnica, necessita-se de pelo menos 10^4 bacilos/ml, concentração esta pouco comum em doenças paucibacilares, como ocorre nas crianças (LIGHTER; RIGAUD, 2009; CRUZ; STARKE, 2010; PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012).

2.3.4.2 Cultura

A cultura é o padrão ouro no diagnóstico de tuberculose, porém em crianças apresenta baixa positividade. Apesar de mais sensível que a baciloscopia, por conseguir detectar bacilos com concentrações de 10 a 100 bactérias/ml, esse método na população pediátrica apresenta uma positividade de 30 a 40% (LIGHTER; RIGAUD, 2009; CRUZ; STARKE, 2010). Além da baixa sensibilidade, vale a pena ressaltar a possibilidade de falso positivo, devido à eliminação transitória de bacilos logo após a primo-infecção. Em crianças assintomáticas, inicialmente a cultura pode ser positiva, porém não se confirma doença posteriormente. Entretanto, a cultura ainda é o critério de definição de doença mais aceito, apesar das suas limitações (MARAIS, 2008).

Existem dois tipos de meio de cultura:

- Meio sólido - que é de menor custo e permite avaliação macroscópica da morfologia da colônia, porém com tempo de crescimento mais demorado, de até 12 semanas. Dentre elas, o meio mais típico é o de Löwenstein-Jensen.
- Meio líquido - vantajoso pela rapidez no crescimento bacteriano, atualmente com alguns tipos disponíveis no mercado (MGIT 960, BAcT/ALERT, BACTEC 460, VersaTREK). Nestes meios há presença de substâncias marcadas (técnicas fluorescentes, colorimétricas, microscópicas ou radiométricas) que são detectadas pelo leitor do aparelho quando há crescimento bacteriano; assim, a positividade do exame é mais precoce em comparação com o meio sólido, onde o crescimento só é detectado com a visualização macroscópica da colônia. Nos meios líquidos, o tempo de crescimento varia de 2 a 8 semanas. Uma das suas desvantagens, além do alto custo, é a maior frequência de contaminação da cultura, em relação com o meio sólido (LIGHTER; RIGAUD, 2009; PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012).

Outra vantagem da cultura é que, além de evidenciar o crescimento bacteriano, permite a identificação da espécie de micobactéria e seu perfil de sensibilidade (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012).

2.3.5 Exames laboratoriais complementares inespecíficos

2.3.5.1 Hemograma

Várias alterações hematológicas têm sido descritas em associação com a tuberculose. O achado mais comum é anemia de doença crônica, normocrômica e normocítica. Nos casos mais agudos pode aparecer uma linfopenia e na evolução uma monocitose. A ausência de leucocitose importante, num quadro agudo pulmonar, pode levar a pensar na tuberculose. Porém, devido à falta de especificidade dessas alterações, são de pouca ajuda para o diagnóstico (FARGA; CAMINERO, 2011). Na maioria das vezes essas alterações se resolvem com o tratamento antituberculostático.

2.3.5.2 Provas de atividade inflamatória

A velocidade de hemossedimentação (VHS), que historicamente sempre foi associada à atividade de doença tuberculosa, atualmente tem sido questionada em relação à sua eficácia para predizer este diagnóstico.

Estudos em adultos mostram aumento de VHS em até 99% dos casos de tuberculose (YARANAL *et al.*, 2013), porém, sabe-se atualmente da baixa acurácia deste exame, vista ser positivo em diversas outras doenças não tuberculosas. Além disso, seu aumento pode estar ausente nas crianças com tuberculose.

Al-Marri e Kirkpatrick (2000), avaliaram o resultado de VHS de todos os casos registrados como tuberculose no Programa Nacional de Quatar de 1983 a 1996, em crianças até 14 anos. Encontraram que o valor de VHS era estatisticamente maior em crianças sintomáticas, como também naquelas com cultura positiva. Não perceberam diferença em relação ao sítio da tuberculose (pulmonar ou extra-pulmonar), idade dos pacientes ou reatividade da PT. Porém, ressaltaram que há uma grande variedade de valores individuais de VHS, com sobreposições consideráveis. Além de crianças doentes apresentarem exames normais, haviam crianças normais com exames alterados, o que torna difícil avaliar como os valores individuais dos pacientes poderiam ser úteis em diagnosticar ou excluir a tuberculose.

Niu *et al.* (2013) publicaram um estudo que comparavam: procalcitonina, proteína C reativa, Interleucina-10 e VHS em adultos com pneumonia bacteriana aguda e adultos com tuberculose pulmonar, concluindo que tanto a procalcitonina quanto a proteína C reativa e a interleucina-10 apresentaram valores mais elevados em pacientes com pneumonia do que com tuberculose, enquanto o exame de VHS era igualmente aumentado nos dois. A procalcitonina apresentou uma sensibilidade e especificidade melhor em relação a todos os testes, porém sugere que novos estudos devam ser desenvolvidos para confirmar estes achados.

2.3.6 Escores diagnósticos

É por meio da combinação dos achados na história clínica e epidemiológica, avaliação física e exames complementares que se estabelecem os escores diagnósticos. Estes podem ser em forma de sistemas de pontuação, classificação diagnóstica ou algoritmos diagnósticos. As características mais utilizadas nestes escores são: PT, RxT, história de contato, perda ou ganho inadequado de peso, desnutrição, tosse, bacteriologia, linfadenopatia, febre, resposta a tratamento antituberculostático, recuperação inadequada dos quadros infecciosos da infância (ex.: sarampo), duração dos sintomas e histologia. Menos frequentemente pode-se encontrar como critérios: baixa idade, outros sinais ou sintomas (sibilância, estridor, dificuldade respiratória, hepatoesplenomegalia, náuseas, vômitos, reação de hipersensibilidade, hipomelanose), condições socioeconômicas, persistência de pneumonia ou resposta à antibioticoterapia (para o quadro pulmonar), contagem de leucócitos, VHS, tuberculose em outro sítio ou prévia (ROSSONI *et al.*, 2013).

Uma das primeiras tentativas de se agrupar evidências e pontuá-las para que pudesse servir como instrumento diagnóstico foi realizada em 1969, por Stegen, Jones e Kaplan, no Chile (TOLEDO *et al.*, 1979). Este sistema foi baseado nos critérios de Jones para febre reumática e adaptado para tuberculose (Quadro 3).

QUADRO 3 - CRITÉRIOS DE STEGEN, JONES E KAPLAN PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE NA INFÂNCIA, 1969

ACHADO	PONTUAÇÃO
Baciloscopia positiva	+3
Teste tuberculínico >10mm	+3
Granuloma específico	+3
Contato com bacilífero	+2
Teste tuberculínico entre 5 e 9mm	+2
Viragem tuberculínica recente	+2
Quadro clínico sugestivo sugestivos	+2
Radiografias sugestiva	+2
Exame físico compatível	+1
Contato com tuberculose	+1
Granuloma inespecífico	+1
Menos de 2 anos de idade	+1
Menor vacinado com BCG no último ano	-1

FONTE: Toledo *et al.*(1979)

NOTA: Interpretação: 1 a 2 pontos: não é tuberculose; 3 a 4: tuberculose possível, deve-se investigar mais; 5 a 6: tuberculose provável, a prova terapêutica é justificável; ≥ 7: o diagnóstico de tuberculose é de certeza

Com o decorrer dos anos, vários outros escores foram adaptados na literatura. Alguns, como o escore de Keith Edwards, idealizado na Nova Guiné em 1987 e ainda utilizados em países como o Peru, combinam o sistema de escore com um algoritmo para diagnóstico da tuberculose na criança (EDWARDS, 1987; OBERHELMAN *et al.*, 2010).

A aplicação dos diferentes escores sofre influências com a situação epidemiológica local, como: incidência da tuberculose, desnutrição e coinfeção TB-HIV. Porém, muitos destes escores são utilizados sem prévia validação para a localidade, o que pode interferir na sua acurácia diagnóstica (PEARCE *et al.*, 2012).

Até 2006 a OMS propunha a utilização do escore descrito no Quadro 4, porém atualmente sugere que a presença de três ou mais dos quatro seguintes critérios: PT positiva, sinais, sintomas e/ou RxT sugestivos de tuberculose, são altamente indicativos da doença, e recomenda que os escores devam ser utilizados como *screening* e não como confirmação diagnóstica (WHO, 2006).

QUADRO 4 – SISTEMA DE PONTUAÇÃO PROPOSTO PELA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS

ACHADO	PONTUAÇÃO
História de tosse crônica	+1
Sinais meníngeos	+1
Gânglios linfáticos periféricos aderidos	+3
Adenite hilar	+3
Infiltrado pulmonar com escavação	+4
Aspecto miliar	+4
Erosão de uma ou mais vértebras	+4
Cultura positiva para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em esfregaço laríngeo	+7
Cultura positiva para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> de aspirado de gânglio	+7
Resposta rápida a antibiótico de amplo espectro	-6
Melhora radiológica sem tratamento antituberculoso	-6
Melhora radiológica com tratamento antituberculoso	+3

FONTE: WHO (2006)

NOTA: Na presença de 6 ou mais pontos é considerado caso de tuberculose

Em 1998, o grupo do IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*), propôs um escore baseado na epidemiologia do local (Quadro 5). Esse escore tem a vantagem valorizar os achados diferentemente, de acordo com a prevalência da tuberculose na região (FOURIE *et al.*, 1998).

QUADRO 5 – ESCORE PROPOSTO PELA IUATLD (*International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*) PARA DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE EM CRIANÇAS DE ACORDO COM A EPIDEMIOLOGIA LOCAL

LOCAL	CRITÉRIOS	PONTUAÇÃO DE ACORDO COM FAIXA ETÁRIA	
		0 a 4 anos	5 a 14 anos
Baixa prevalência de tuberculose ¹	Contato próximo com caso de tuberculose	3	3
	Prova tuberculínica positiva	4	4
	Tosse persistente	1	1
	Baixo ganho ou perda de peso	1	1
	Febre prolongada ou inexplicada	1	1
	Pontuação total tem que ser ≥	9 ⁴	9 ⁴
Alta prevalência de tuberculose ²	Contato próximo com caso de tuberculose	2	2
	Prova tuberculínica positiva	2	2
	Tosse persistente	2	1
	Baixo ganho ou perda de peso	3	3
	Febre prolongada ou inexplicada	1	2
	Pontuação total tem que ser ≥	5 ⁴	5 ⁴
Alta prevalência de tuberculose ³	Contato próximo com caso de tuberculose	1	1
	Prova tuberculínica positiva	2	3
	Tosse persistente	2	1
	Baixo ganho ou perda de peso	2	2
	Febre prolongada ou inexplicada	3	3
	Pontuação total tem que ser ≥	6 ⁴	6 ⁴

FONTE: Fourie *et al.*(1998)

NOTA:¹Local de realização do estudo: Canadá, Escócia, Itália, Portugal, Espanha, Inglaterra/Gales;
²Local de realização do estudo: Madagascar, Nicarágua, África do Sul; ³Local de realização do estudo: Vietnam; ⁴Sugere alta probabilidade de tuberculose

No Brasil, desde 2002 o MS, adotou um escore próprio, modificado em 2010, devido aos novos cortes da PT estabelecidos no país (Quadro 6) (BRASIL, 2011).

QUADRO 6 – DIAGNÓSTICO DA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM BACILOSCOPIA NEGATIVA, BASEADO EM SISTEMA DE ESCORES, PROPOSTO PELO MS, BRASIL, 2011

QUADRO CLÍNICO-RADIOLÓGICO		CONTATO DE ADULTO COM TUBERCULOSE	PROVA TUBERCULÍNICA ¹	ESTADO NUTRICIONAL
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese por 2 semanas ou mais	Adenomegalia hilar ou padrão miliar e/ou Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) inalterado por 2 semanas ou mais e/ou Condensação ou infiltrado (com ou sem escavação) por 2 semanas ou mais, evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos para germes comuns	Próximo, nos últimos 2 anos	≥ 5mm em não vacinados com BCG; vacinados ≥ 2 anos e imunossuprimidos ou ≥ 10mm em vacinados < 2 anos	Desnutrição grave
15 pontos	15 pontos	10 pontos	15 pontos	
Assintomático ou com sintomas há menos de 2 semanas	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo por menos de 2 semanas	Ocasional ou negativo	0 a 4mm	
0 ponto	5 pontos			
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal			
-10 pontos	- 5 pontos	0 ponto	0 ponto	5 pontos

FONTE:Brasil (2011)

NOTA: ¹ Esta interpretação não se aplica a revacinados com BCG. Interpretação:

- ≥ 40 pontos (diagnóstico muito provável) → recomenda-se iniciar o tratamento da tuberculose;
- 30 a 35 pontos (diagnóstico possível) → indicativo de tuberculose; orienta-se iniciar o tratamento, a critério médico;

- ≤ 25 pontos (diagnóstico pouco provável) → deve-se prosseguir com a investigação na criança. Deverá ser feito diagnóstico diferencial com outras doenças pulmonares e podem ser empregados métodos complementares de diagnóstico, como baciloscopias e cultura de escarro induzido ou de lavado gástrico, broncoscopia, biópsia e histopatológico de lesões suspeitas e outros exames de métodos rápidos

Alguns estudos analisaram os diversos escores disponíveis na literatura, com uma variação grande entre os valores de sensibilidade e especificidade encontrados, de acordo com o descrito no Quadro 7 (ROSSONI *et al.*, 2013). Oito destes escores foram avaliados por Edwards, Kitetele e Van Rie, com uma concordância moderada para fraca entre eles (EDWARDS *et al.*, 2007).

QUADRO 7 – VALORES DE SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DOS ESTUDOS EM ABORDAGEM DIAGNÓSTICA PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

ABORDAGEM DIAGNÓSTICA	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA
Crítérios de Kenneth Jones ^(Mathur <i>et al.</i>, 1974; Carreira and Sant'anna, 2000)	S: 56% E: 73 – 95%
Abordagem de Ghidey& Habte ^(Migliori <i>et al.</i>, 1992)	E: 51,6 – 100%
Sistema de Keith Edwards ^(Van Beekhuizen, 1998; Carreira and Sant'anna, 2000; Van Rieenen, 2002)	S: 62% – 88% E: 25 – 97%
Sistema de escore da WHO ^(Houwert <i>et al.</i>, 1998)	S: 0% E: 100%
Sistema de pontuação de escores da IUATLD ^(Fourie <i>et al.</i>, 1998)	S: 30,0 – 73,1% E: 10,5 – 70,6%
Sistema de Escore MS Brasil ^(Sant'anna <i>et al.</i>, 2003; Sant'anna <i>et al.</i>, 2006; Maciel <i>et al.</i>, 2008a; Coelho Filho <i>et al.</i>, 2011)	Com ponto de corte de 30 pontos: S: 88,9 – 99,3% E: 70 – 86,5% Com ponto de corte 40 pontos: S: 40 – 58% E: 85 – 98%
Queda no desenvolvimento nos últimos 3 meses + tosse persistente + fadiga ^(Marais <i>et al.</i>, 2006)	S: 62,6% E: 89,8%

FONTE: Rossoni *et al.* (2013)

NOTA: S = sensibilidade; E = especificidade; IUATLD = *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease*

Vários fatores dificultam a comparação destes escores, como também ajudam a obter resultados discordantes entre eles, como a população escolhida para o estudo e os critérios introduzidos nos escores. Os itens mais comumente

encontrados nestes escores foram PT e uma história positiva de contato com tuberculose. Porém a definição destes critérios não foi padronizada, como por exemplo, quais valores foram considerados uma PT reatora. Alguns escores avaliaram apenas tuberculose pulmonar, enquanto outros avaliaram também as formas mistas (PEARCE *et al.*, 2012). O padrão ouro escolhido para validação dos escores também variou muito, o que foi um fator limitante em vários estudos, por se basearem apenas em critérios clínicos (MATHUR *et al.*, 1974; MIGLIORI *et al.*, 1992; HOUWERT *et al.*, 1998; VAN BEEKHUIZEN, 1998; CARREIRA; SANT'ANNA, 2000; SANT'ANNA *et al.*, 2004; EDWARDS *et al.*, 2007).

Segundo dados da revisão sistemática realizada por Pearce *et al.* (2012), sobre os diversos escores disponíveis no mundo, o escore que apresentou mais estudos de validação com consistentes sensibilidades e especificidades, foi o do MS do Brasil. Nos estudos de avaliação deste escore, alguns deles utilizaram como padrão ouro a cultura, fizeram avaliação com pacientes ambulatoriais e internados, HIV positivos ou negativos, todos com resultados semelhantes. A sugestão dos autores é que esse escore deva ser testado em outros locais, fora do Brasil.

2.4 PERSPECTIVAS NO DIAGNÓTICO DA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

2.4.1 Técnicas de amplificação de ácido nucléico

A detecção do ácido nucléico é uma técnica rápida e acurada para identificação da micobactéria, servindo também para detectar mutações genéticas do bacilo associada à resistência a drogas e tipificações moleculares para estudos epidemiológicos. Pode ser realizada em vários espécimes clínicos, com variações de métodos e sensibilidades. Atualmente existem vários kits comerciais disponíveis (LIGHTER; RIGAUD, 2009; SOLOMONS *et al.*, 2014).

Em pesquisas laboratoriais, essa técnica é muito sensível por detectar espécimes com até 10 bacilos (SHINNICK; GOOD, 1995). Porém esta expectativa em estudos clínicos é menor, variando muito com o Kit utilizado e espécime clínica estudada. Geralmente apresentam uma especificidade alta (80 a 95%) porém a sensibilidade baixa (40 – 60%), com poucos estudos na faixa etária pediátrica. Desta

forma, essa técnica serviria para confirmar os casos positivos, em crianças sintomáticas, mas não para afastar a doença em crianças que apresentassem o exame negativo (PAI *et al.*, 2003; LIGHTER; RIGAUD, 2009).

Atualmente, o método que vem ganhando destaque pelos bons resultados é o teste GeneXpert-MTB/RIF, que é uma reação em cadeia de polimerase em tempo real (PCR-RT). É um método automatizado que, além de detectar a presença do DNA do *M. tuberculosis*, serve como um bom *screening* para resistência à rifampicina, com resultados em menos de duas horas. Com a utilização de duas a três amostras respiratórias, este teste é capaz de detectar duas a três vezes mais que a baciloscopia, porém apenas 75% dos casos identificados pela cultura. Adicionalmente, também pode identificar casos não detectados pela cultura, aumentando a sensibilidade em torno de 20% e mantendo a alta especificidade de mais de 97% (NICOL *et al.*, 2011; PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012; RACHOW *et al.*, 2012).

Atualmente recomenda-se que este método deve ser utilizado em crianças e adolescentes que apresentem história clínica sugestiva de tuberculose, porém com baciloscopia negativa, principalmente para os pacientes HIV positivos ou com suspeita de tuberculose resistente a drogas (PEREZ-VELEZ, 2012). O GeneXpert-MTB/RIF pode até substituir a baciloscopia, porém não deve substituir a cultura, estes métodos devem ser complementares.

2.4.2 Técnicas para coleta de espécime clínica

O lavado gástrico em crianças, rotineiramente é coletado (de 2 a 3 amostras) com os pacientes internados; devido à dificuldade deste procedimento e da sua baixa positividade, novos métodos estão sendo estudados.

A coleta de escarro de forma induzida consiste em realizar inalação com solução salina hipertônica a 3%, geralmente precedida por inalação com drogas beta-2 agonistas, para minimizar o risco de broncoespasmo. Na sequência é realizada a coleta do escarro de forma espontânea ou por aspiração nasal. O material também pode ser coletado apenas com o aspirado nasal, prescindindo a inalação com solução hipertônica (ZAR *et al.*, 2005).

Esses procedimentos apresentam resultados similares em relação à confirmação bacteriológica pela coleta de material com lavado gástrico, com a sensibilidade variando muito na literatura, geralmente em torno de 20 a 40%. A grande vantagem dessas técnicas de coleta consiste na facilidade de realização em pacientes ambulatoriais. Os riscos destes procedimentos estão em hipoxemia transitória, desencadeamento de broncoespasmo, vômitos, aumento de derrame pleurais pré-existentes e pequenos sangramentos durante a aspiração. A grande limitação deste tipo de coleta é que, idealmente, elas deveriam ser realizadas em salas especiais com pressão negativa, a fim de reduzir o risco ocupacional (ZAR *et al.*, 2005; OWENS *et al.*, 2007; MACIEL *et al.*, 2008b; MACIEL *et al.*, 2010).

2.4.3 Corda Dulce ou String test

A técnica da *Corda Dulce*, ainda sem tradução para o português, não está bem difundida para diagnóstico de tuberculose em crianças e é realizada de forma artesanal. Antigamente foi muito utilizada para diagnóstico de enteropatógenos, como *Giardia lamblia*, *Salmonella sp.* e *Helicobacter pylori*. Consiste numa espécie de cápsula gelatinosa, presa por uma corda de nylon, a qual a criança deve engolir, permanecer no estômago por um período aproximado de 4 horas, depois seria retirada e encaminhada para cultura. Este material serviria como um adsorvente da micobactéria. Chow *et al.* (2006) demonstraram uma boa tolerabilidade em crianças, porém ainda não há estudos mostrando eficácia do método como diagnóstico em crianças. Bae *et al.* (2008) evidenciaram em adultos que o tempo de uma hora seria suficiente para manter a cápsula no estômago, porém, sugere que estudos sejam realizados em crianças e pacientes HIV positivos para verificar se a eficácia em tempo menor de permanência no estômago se manteria nestas populações. Perez-Velez *et al.* (2010) publicaram dados preliminares de um estudo que compara o rendimento da cultura pelo escarro induzido, *corda dulce* e aspirado gástrico em crianças, com os isolamentos aparentemente semelhantes. A grande vantagem desta técnica é que ela está associada a um baixo risco para os pacientes e não necessita de quaisquer medidas especiais de controle de infecção, equipamentos especiais, ou treinamento de pessoal. Portanto, ela pode ser facilmente implementada em ambientes de recursos limitados (ACHKAR *et al.*, 2011).

2.4.4 Ensaio de Liberação de Interferon Gama (*Interferon Gamma Release Assay* – IGRA)

Este teste detecta, *in vitro*, a resposta imune celular de pessoas sensibilizadas com os antígenos da micobactéria, por meio da dosagem sanguínea de interferon gama. Da mesma forma que a PT, o IGRA também não é capaz de distinguir entre infecção e doença. Devido à combinação dos seus antígenos (ESAT-6 + CFP-10, com ou sem o TB-7.7) este teste apresenta uma ótima especificidade, geralmente não reagindo com outras micobactérias como *M. bovis* ou outras micobactérias não tuberculosas, e apresenta uma sensibilidade de 75 a 90%. Atualmente existem comercialmente dois testes disponíveis: o T.SPOT.TB (ELISPOT) e o QuantiFERON-TB-Gold (ELISA), ambos licenciados para diagnóstico de ILTB; porém, estes testes vêm sendo utilizados cada vez mais no diagnóstico da tuberculose doença (ABUBAKAR *et al.*, 2008; PEREZ-VELEZ, 2012; HERTTING; SHINGADIA, 2014).

Em 2011, duas meta-análises foram publicadas comparando IGRA e PT, sendo observado acurácia similar para a infecção latente e a doença tuberculosa em ambos os testes (MACHINGAIDZE *et al.*, 2011; MANDALAKAS *et al.*, 2011). Esses estudos demonstraram também que o IGRA é um teste de maior custo e tecnicamente mais complexo que a PT. Atualmente não existe recomendação para o IGRA substituir a PT, e sim, serem métodos complementares. Algumas recomendações sugerem que o IGRA deveria ser utilizado complementando a PT quando esta é negativa e existam fatores como imunossupressão (paciente HIV), ou quando a PT é positiva mas considera-se a possibilidade de falso positivo (como por exemplo, em pessoas recém vacinadas pelo BCG) (PEREZ-VELEZ, 2012).

2.4.5 Sorologia

Este método detecta anticorpos séricos para as micobactérias, independe do sítio da doença, pode ser realizado de forma rápida, de baixo custo e exige pouca infraestrutura laboratorial. É, portanto, uma opção especialmente atraente para ambientes com recursos limitados. Muitos antígenos de micobactérias foram

avaliados para o diagnóstico sorológico da tuberculose, embora os dados em populações pediátricas sejam muito limitados. Contudo, a maioria dos antígenos utilizados não parece ser candidato ideal para sorologia de tuberculose. Alguns estudos demonstraram utilidade em adultos com dificuldades para o diagnóstico realizado com os métodos convencionais, como os co-infectados pelo HIV (ACHKAR *et al.*, 2011).

Os testes comercialmente disponíveis, até agora, estão limitados por uma falta de sensibilidade e especificidade. Dependendo dos antígenos incluídos no teste sorológico, bem como da concepção do estudo, os sujeitos e o local, as estimativas de sensibilidade variam de 10% a 90%, e as estimativas de especificidade variam de 47% a 100 % (STEINGART *et al.*, 2007).

2.4.6 Lipoarabinomanana na Urina

A lipoarabinomanana, conhecida como LAM, é um glicolípídeo da parede celular da micobactéria, que por ser liberado na urina de pacientes com tuberculose ativa, pode ser utilizado como diagnóstico. A detecção do antígeno urinário é uma opção atraente, por ser uma amostra clínica de fácil coleta, com uma qualidade menos variável que o escarro e uma menor quantidade de contaminantes bacterianos, como também é mais segura de manusear.

Os estudos disponíveis mostram as sensibilidades da lipoarabinomanana muito variáveis (6 a 81%), o que pode estar relacionado à falta de padronização das preparações de anticorpos policlonais utilizados. A baixa sensibilidade (6 a 21 %) deste teste nos pacientes com tuberculose que apresentavam cultura positiva e não eram infectados pelo HIV foi um achado consistente em todos os estudos. Em contraste, a sensibilidade (20 a 81%) foi maior entre os pacientes co-infectados com HIV, melhor ainda nos pacientes com CD4 mais baixo. A especificidade (88 a 100%) foi variável em ambos os grupos, pacientes infectados ou não pelo HIV (ACHKAR *et al.*, 2011). O uso deste método atualmente, parece estar limitado à triagem ou ao diagnóstico de tuberculose em pacientes com HIV e imunodeficiência avançada. Além disso, a possível positividade do teste por outras micobactérias não tuberculosas, como também a ausência de estudos na faixa etária pediátrica, aumentam a restrição deste método (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012).

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 MODELO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo teste diagnóstico, com coleta de dados retrospectiva e prospectiva, para análise dos testes diagnósticos em tuberculose na infância.

3.2 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Crianças com suspeita de tuberculose pulmonar, atendidas no ambulatório de tuberculose infantil do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Paraná (HC – UFPR). Esse ambulatório é a referência da Prefeitura Municipal de Curitiba e região metropolitana para avaliação de crianças que apresentem contato com pacientes com tuberculose pulmonar bacilífera ou sintomas da doença.

3.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas no estudo todas as crianças atendidas no ambulatório com suspeita de tuberculose pulmonar e que satisfaziam os seguintes critérios:

- Idade de 0 a 14 anos;
- Atendimento no período de janeiro de 2005 a julho de 2010;
- História de contato com tuberculose ou sintomas respiratórios sugestivos da doença;
- Concordância em participar do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido por parte dos responsáveis legais (para os casos com inclusão prospectiva).

3.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos pacientes que:

- Apresentavam prontuário médico com dados incompletos;
- Não realizaram os exames complementares mínimos necessários para investigação (RxT e/ou PT);
- Apresentavam apenas diagnóstico de tuberculose extrapulmonar;
- Abandonaram o seguimento antes da definição diagnóstica;
- Foram investigados e acompanhados por quimioprofilaxia primária;
- Não houve concordância final no diagnóstico segundo painel de avaliação do padrão ouro (ver definição de padrão ouro adiante).

3.5 AMOSTRA

Todos os pacientes que preencheram os critérios de inclusão.

3.6 PROCEDIMENTOS

Foi realizado levantamento dos prontuários de todas as crianças atendidas no referido ambulatório, no período de janeiro de 2005 a junho de 2008, com preenchimento de formulário de pesquisa específico (Apêndice 1). O mesmo formulário foi utilizado a partir de julho de 2008 a julho de 2010, para coleta de dados de forma prospectiva.

O período escolhido para o estudo foi desde da abertura do ambulatório (janeiro de 2005) até dois anos após início da pesquisa (julho de 2010).

O formulário era constituído da coleta de dados clínico-epidemiológicos, resultados de exames laboratoriais e evolução clínica, assim como tratamento instituído em cada caso.

Os dados levantados foram:

- Identificação (sexo, idade, local de moradia, cor);

- Renda mensal por pessoa (estabelecida em valores absolutos e em salário mínimo equivalente à época);
- Condições de moradia (número de cômodos e de moradores);
- Frequência em escola ou creche;
- Características do caso índice de tuberculose quando existente (proximidade do contato, parentesco e tipo de tuberculose);
- Avaliação clínica (presença de sinais e/ou sintomas, com seus respectivos tempo de aparecimento, uso de terapêuticas, comorbidades);

Para investigação da tuberculose pulmonar foram realizados nos pacientes os seguintes exames complementares:

- RxT nas incidências pósterio-anterior ou anteroposterior e perfil;
- PT, com técnicas de aplicação e leitura padronizadas de acordo com o MS (BRASIL *et al.*);
- Hemograma (HMG);
- VHS;
- Testagem anti-HIV.

Adicionalmente, nos casos sintomáticos ou com alteração radiológica, foram realizadas baciloscopia e cultura do escarro ou do lavado gástrico.

Nos casos em que a RxT foi duvidosa foi realizada uma TAC de tórax complementar.

Para análise dos casos, foram aplicados os escores diagnósticos propostos pela IUATLD para países de baixa prevalência da tuberculose (Quadro 5) e pelo MS do Brasil (Quadros 6).

Foi aplicado também o escore do MS modificado pelo autor do presente estudo, no qual, não apenas pacientes desnutridos, mas também pacientes que apresentavam redução ou retificação na curva de peso foram pontuados com cinco pontos. Este método foi denominado “escore do MS modificado”.

A denominação do teste diagnóstico quando o escore do MS era aplicado e considerado positivo com a pontuação maior ou igual a 40 pontos foi de MS 40. Quando a pontuação foi maior ou igual a 30 pontos, denominou-se MS 30. Da mesma forma, o escore MS modificado foi denominado de MS mod 30 e MS mod 40.

O escore da IUATLD avalia os casos conforme a taxa de prevalência da tuberculose na região, classificando em locais de alta e baixa prevalência. Na presente pesquisa optou-se por utilizar por referência a pontuação de baixa prevalência, uma vez que a região de abrangência do estudo é considerada nessa classificação. Este escore foi aplicado na consulta inicial, sendo denominado IUATLD I e em consulta subsequente após a realização ou não de terapias iniciais, denominado IUATLD S.

Todos os pacientes foram examinados e acompanhados pela pesquisadora do presente estudo, sendo a conduta terapêutica também definida pela mesma pesquisadora. Os tratamentos prescritos para tuberculose doença ou ILTB seguiram as normas estabelecidas no protocolo do MS Brasil (2002) vigente no período e pelo II Consenso Brasileiro de Tuberculose – Diretrizes Brasileiras para Tuberculose (2004).

3.7 DEFINIÇÃO DE TERMOS

3.7.1 Testes diagnósticos

Teste diagnóstico é o nome dado a toda ferramenta que contribui para o diagnóstico de uma doença ou sua evolução, podendo ser constituído de dados da história clínica, exame físico ou exames complementares. Pode ser analisado em conjunto ou isoladamente (NEVES *et al.*, 2003).

3.7.2 Criança sintomática

Definiu-se como criança sintomática (sintomas suspeitos de tuberculose pulmonar) aquela que, desde que descartadas outras causas, apresentou um ou mais dos seguintes sinais e sintomas:

- Tosse persistente por duas ou mais semanas e/ou
- Febre persistente e/ou
- Sudorese noturna e/ou

- Quadro pulmonar (pneumonia ou sibilância) sem melhora com uso antibioticoterapia de primeira escolha ou medicações broncodilatadoras e/ou
- Inapetência e/ou
- Adinamia e/ou
- Alteração no peso: perda ou não ganho de peso.

As classificações quanto ao estado nutricional (eutrofia/peso adequado; magreza/baixo peso para idade; magreza acentuada/muito baixo peso ou obesidade) seguiram as normativas da OMS, 2006, e foram calculadas de acordo com o peso e estatura aferidos na primeira consulta ao serviço (Anexo 1).

3.7.3 Avaliação dos resultados dos exames complementares

A RxT foi considerada com alteração típica de tuberculose pulmonar quando apresentou:

- Adenomegalia mediastinal ou hilar e/ou
- Condensação lobar ou segmentar e/ou
- Infiltrado micronodular e/ou
- Atelectasia e/ou
- Escavação.

As demais alterações foram consideradas como alterações atípicas.

Todas as RxT a partir de 2006 foram avaliadas pelo mesmo radiologista, *expert* em radiologia pulmonar, denominado neste estudo radiologista padrão. Com o objetivo de aferir o grau de concordância interna deste profissional, aproximadamente 20% das RxT foram submetidas a uma segunda avaliação radiológica de forma cega. O grau de concordância interna obtido foi de 100%.

A PT foi considerada reatora quando a enduração foi maior ou igual a 10mm, em menores de dois anos vacinados com BCG e maior ou igual a 5mm, em maiores de dois anos de idade, imunossuprimidos ou não vacinados pela BCG. A viragem tuberculínica foi considerada presente quando houve aumento maior ou igual a

10mm da primeira prova em relação a segunda. Os valores de referência utilizados para a PT seguiram as recomendações do MS de 2010 (BRASIL, 2011).

A técnica da aplicação e leitura da PT não pode ser padronizada, nem avaliado o grau de concordância entre os leitores, pois as crianças já chegavam ao serviço com o exame realizado. Deve-se contudo assinalar que todos os testes foram realizados em serviço público, onde os técnicos que realizam a aplicação e leitura da PT estão habilitados conforme as normas do MS (BRASIL *et al.*).

Os valores de referência dos exames sanguíneos (HMG, VHS, Anti-HIV) foram os utilizados pela Unidade de Apoio Diagnóstico do HC – UFPR (Anexo2).

A baciloscopia do escarro ou lavado gástrico foi considerada positiva quando eram encontrados bacilos álcool ácidos resistentes (BAAR) pela técnica de Ziehl-Neelsen.

A cultura foi realizada em meio sólido (Löwenstein-Jensen) ou em meio líquido (Bactec MGIT 960 TB®, Becton Dickinson, Sparks, MD, EUA) e considerada positiva quando havia crescimento bacteriano de BAAR. Em todos os casos que foi possível, houve identificação do *M. tuberculosis* por meio da realização de provas fenotípicas, como o PNB (ácido paranitrobenzóico) e o TCH (hidrazida do ácido tiofeno 2 carboxílico) e realização do teste de sensibilidade, pelo método das proporções.

A decisão sobre a técnica de coleta do espécime clínico a ser utilizado, se lavado gástrico ou escarro, baseou-se no grau de habilidade da criança em realizar corretamente a coleta do escarro. Os procedimentos de coleta estão descritos no Apêndice 2.

3.7.4 Informação sobre a vacinação com BCG

Foi considerada vacinação BCG realizada quando havia cicatriz vacinal ou anotação em carteira de vacinação.

3.8 DIAGNÓSTICO FINAL DOS CASOS ACOMPANHADOS

3.8.1 Diagnóstico final definido pelo pesquisador

Essa classificação foi utilizada para definição terapêutica dos casos. Foi uma decisão clínica da melhor conduta para o paciente de acordo com avaliação médica no momento do atendimento, não relacionada com o estudo.

Com base nos dados clínicos e laboratoriais, os pacientes foram classificados pelo pesquisador em:

- Não infectados: Paciente assintomático em relação à tuberculose, PT não reatora (2 aplicações) e RxT não sugestivo de tuberculose;
- Infecção latente: Paciente assintomático em relação à tuberculose, PT reatora e RxT não sugestiva de tuberculose;
- Doente: Paciente sintomático em relação à tuberculose e/ou PT reatora e/ou RxT sugestiva de tuberculose e/ou baciloscopia e/ou cultura positiva.

3.8.2 Diagnóstico final definido por painel de *experts*, considerado padrão ouro

Como não existe um padrão ouro para definir o diagnóstico de tuberculose pulmonar nas crianças, foi realizada uma análise por avaliadores externos, os quais tiveram todas as informações de cada paciente, inclusive a evolução, buscando chegar ao diagnóstico mais preciso de cada caso atendido.

O grupo de avaliadores foi constituído por um médico pediatra infectologista e dois pediatras pneumologistas; estudiosos e reconhecidos no meio acadêmico pela expertise no tema e sem vinculação com o serviço onde foi realizado o estudo. Desta forma, o padrão ouro para definição do diagnóstico final dos casos e análise dos dados, foi estabelecido pela concordância entre *experts* em tuberculose infantil. Para isto foi gerada uma nova ficha com o resumo dos dados clínicos, exames laboratoriais, diagnóstico e conduta do pesquisador e evolução do caso (Apêndice 3). Essas fichas foram encaminhadas para os *experts*, que poderiam classificar os casos de acordo com sua experiência em: não infectado, infecção latente ou doente,

assim como, sugerir retirar o caso do estudo, caso interpretassem que não havia dados suficientes para definir o diagnóstico.

Inicialmente os casos foram encaminhados para dois *experts*. Os casos que apresentaram classificações discordantes eram encaminhados para um terceiro avaliador. O que foi concordante entre os *experts* foi considerado o diagnóstico final do caso. O resumo deste fluxograma esta descrito na Figura 6.

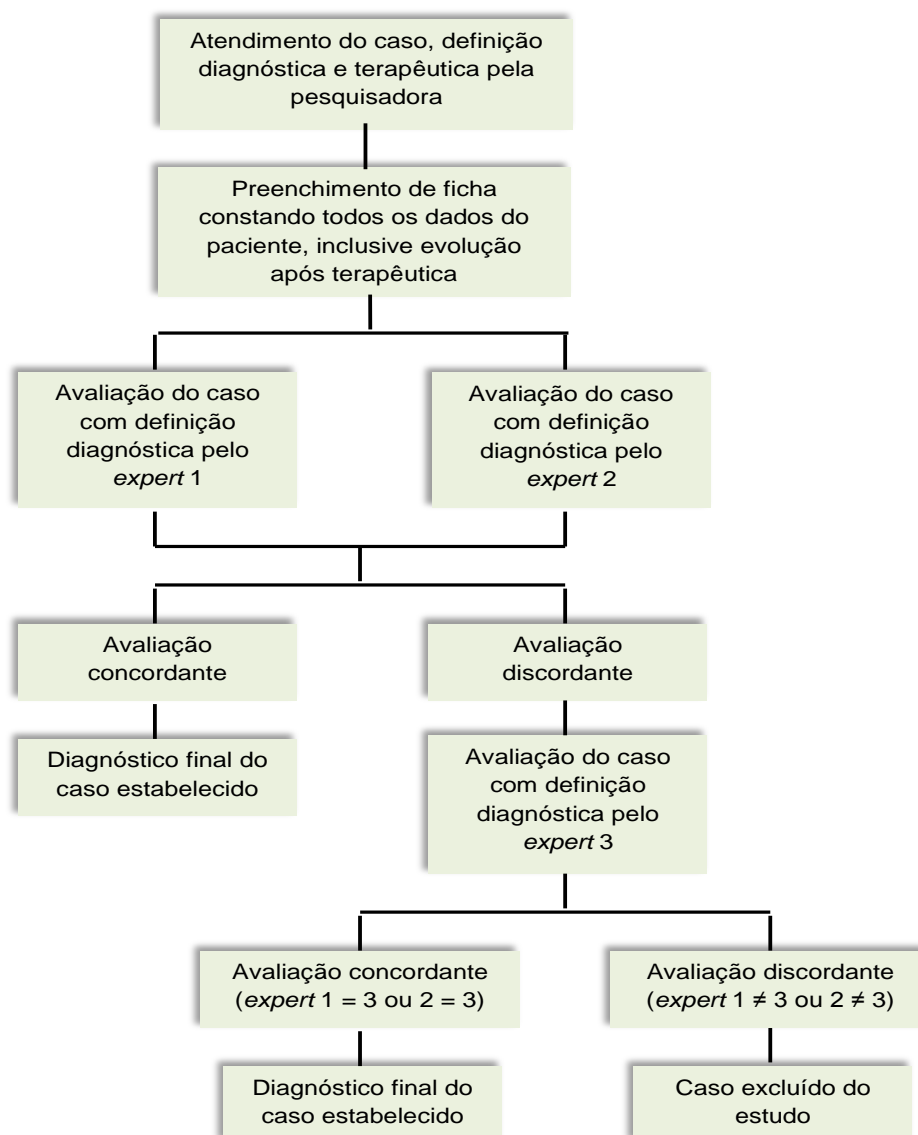


FIGURA 6 - FLUXOGRAMA PARA DEFINIÇÃO DO DIAGNÓSTICO FINAL PELA AVALIAÇÃO DOS *EXPERTS*

FONTE: O autor (2015)

3.8.2.1 Avaliação da concordância interna entre os *experts*

Aproximadamente 20% dos casos foram reencaminhados, de forma cega, aos mesmos *experts*, afim de estimar o grau de concordância interna (as mesmas fichas com troca da identificação e enviadas em momentos diferentes), que foi de 97% e 92% (primeiro e segundo avaliador, respectivamente). A avaliação da concordância interna do terceiro avaliador, não foi possível pelo pequeno número de casos analisados por este profissional.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As informações obtidas pelo pesquisador, a partir do instrumento de coleta de dados, foram digitadas em planilha eletrônica (*Microsoft Excel®*), conferidas, validadas e exportadas para análise estatística.

Os casos foram divididos em dois grupos: doentes (casos com tuberculose pulmonar) e não doentes (casos com infecção latente e não infectados). Essa divisão dos grupos foi baseada na classificação realizada pelos *experts* (padrão ouro).

Primeiramente realizou-se a análise exploratória dos dados, descrevendo-os por meio de tabelas com medidas descritivas e de gráficos, considerando separadamente os grupos de doentes e não doentes. As variáveis quantitativas foram descritas em termos de mínimo, mediana, média, máximo e desvio padrão, enquanto as variáveis qualitativas foram descritas por frequência e porcentagem.

Para análise estatística dos dados, utilizou-se os seguintes métodos não paramétricos:

- Teste de Mann Whitney: com o intuito de comparar os grupos de doentes e não doentes, que consiste em confrontar as distribuições nos dois grupos;
- Teste Exato de Fisher: para testar a associação entre duas variáveis categóricas;

- Teste de Kruskal Wallis: para comparar 3 ou mais grupos, seguidos do pós teste de Dunn.

Considerado como padrão-ouro o diagnóstico final, foram estimadas a:

- Sensibilidade – S (probabilidade de um teste diagnóstico identificar os verdadeiros positivos, ou seja, o resultado do teste é positivo no doente; é a capacidade de detectar a doença quando ela está presente);
- Especificidade – E (probabilidade de identificar os verdadeiros negativos, ou seja, o resultado do teste é negativo nos sadios; é a capacidade do teste excluir a doença quando ela está ausente);
- Valor preditivo positivo – VPP (proporção de indivíduos verdadeiramente positivos em relação aos diagnosticados positivos pelo teste, ou seja, quantos realmente são doentes quando o teste é positivo);
- Valor preditivo negativo – VPN (proporção de indivíduos verdadeiramente negativos em relação aos diagnosticados negativos pelo teste, ou seja, quantos realmente são sadios quando o teste é negativo);
- Acurácia – AC (o total de acertos dos verdadeiramente positivos e verdadeiramente negativos em relação à amostra estudada, ou seja, em quantos o teste resultou em positivo nos doentes e negativo nos sadios).

Foram calculadas a co-negatividade (o quanto um teste diagnóstico concordava com outro teste em afastar o diagnóstico) e a co-positividade (o quanto um teste diagnóstico concordava com outro teste em confirmar o diagnóstico). Nestes cálculos o padrão ouro é outro teste diagnóstico.

Para melhor visualização dos dados usou-se o diagrama de Eüller.

O modelo de regressão logística, foi usado para tentar entender como uma série de variáveis independentes pode prever a ocorrência da doença (variável dependente). Utilizou-se o modelo de regressão logística simples para estimar a probabilidade de sintomas de acordo com a idade dos pacientes. E o modelo de regressão logística multivariada foi aplicado para identificar sinais, sintomas e exames

mais relevantes para o diagnóstico de tuberculose pulmonar. As variáveis incluídas neste modelo foram aquelas que mostraram-se significativas na análise bivariada e as consideradas relevantes pelo pesquisador.

Para comparar as respostas dos avaliadores foram utilizados o coeficiente *Kappa*, que avalia o grau de concordância entre os testes quando as variáveis são categóricas. O coeficiente *Kappa* indica a probabilidade de concordância. Assume seu valor máximo, quando é igual a 1, o que corresponde a uma perfeita concordância. Um coeficiente *Kappa* igual a zero indica que a concordância é igual àquela esperada pelo acaso. Valores negativos ocorrem quando a concordância é mais fraca do que a esperada pelo acaso. As categorizações para o coeficiente *Kappa* utilizadas foram: quando < 0,0 pobre; desprezível de 0,0 a 20%; suave de 21 a 40%; moderada de 41 a 60%; substancial 61 a 80%; quase perfeita 81 a 99% e perfeita de 100% (LANDIS; KOCH, 1977).

Em todas as análises considerou-se um nível de significância de 5%, e os softwares de apoio utilizados foram o SAS (versão 9.2) e o estatística (*Statistica - Statsoft®*).

3.10 APROVAÇÃO PELO COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em 26 de junho de 2008 (CAAE: 0126.0208.000-08; registro no CEP: 1687.107/2008-06; Anexo 3).

Todos responsáveis legais do grupo de pacientes com coleta de dados prospectiva foram devidamente informados pelo pesquisador de todos os riscos e benefícios do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE – Apêndice 4). Para os casos coletados retrospectivamente houve dispensa da assinatura do TCLE pelo CEP.

3.11 FOMENTO PARA PESQUISA

Esta pesquisa teve o apoio do Projeto ICOHRTA (*International Clinical, Operational, and Health Services Research and Training Award*) pelo *fellowship/grant from the Fogarty International Center/USNIH: Grant # U2RTW006885 ICOHRTA*, na forma de qualificação do pesquisador para o desenvolvimento deste estudo, com patrocínio de cursos técnicos em metodologias de pesquisa e em tuberculose na infância.

4 RESULTADOS

No período do estudo foram atendidas no ambulatório de tuberculose infantil do HC – UFPR 248 crianças; foram excluídas 62 crianças (25%) pelas razões descritas na Tabela 1. Desta forma, constituíram a amostra deste estudo 186 crianças. Cento e vinte e dois casos (65,6%) foram incluídos de forma retrospectiva e 64 (34,4%) de forma prospectiva.

TABELA 1 – CAUSAS DE EXCLUSÃO DOS PACIENTES DO ESTUDO, HC – UFPR, 2005-2010

CAUSA	n	%
Abandono antes da definição diagnóstica	24	38,7
Ausência dos exames complementares necessários	18	29,0
Discordância entre os <i>experts</i>	5	8,0
Tuberculose extrapulmonar	4	6,5
Quimioprofilaxia primária	3	4,9
BCGite	3	4,9
Paciente > 14 anos	2	3,2
Dados incompletamente registrados	2	3,2
Sugestão dos <i>experts</i> de retirar o caso	1	1,6
Total	62	100,0

FONTE: O autor (2015)

Embora a amostra do estudo tenha sido de 186 crianças, os dados referentes a algumas variáveis estudadas não estavam disponíveis no prontuário da criança, assim o “n” utilizado na análise estatística se refere aos dados existentes.

4.1 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO ESTUDADA

4.1.1 Características sociodemográficas

Nessa casuística, 153 pacientes (82,3%) eram moradores de Curitiba, com sua distribuição por distrito sanitário (DS) ilustradas no Gráfico 1. Os demais pacientes eram moradores da região metropolitana de Curitiba em 93,9% (31 dos 33 pacientes) (Tabela 2).

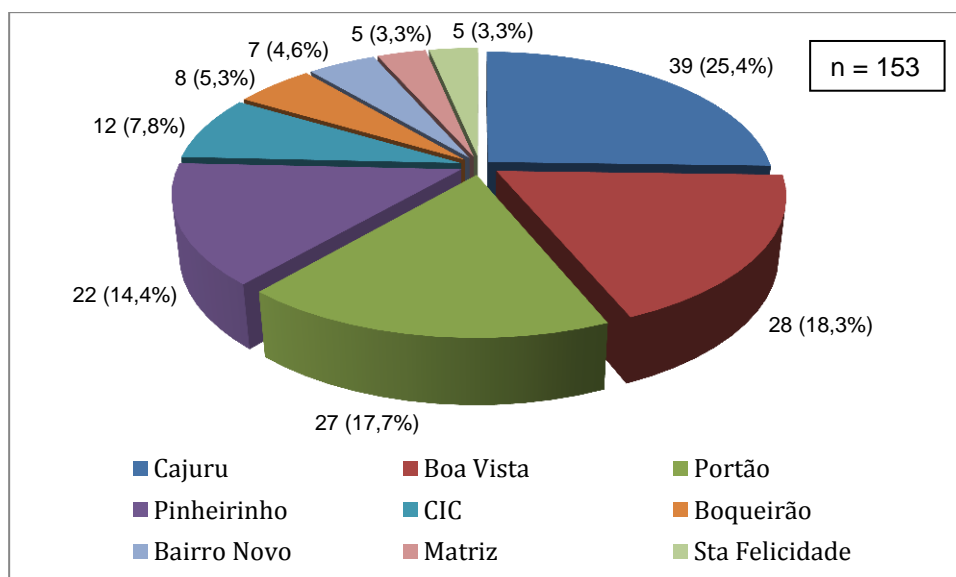


GRÁFICO 1 - DISTRITO SANITÁRIO DE RESIDÊNCIA DOS PACIENTES ESTUDADOS MORADORES DE CURITIBA (n = 153), HC – UFPR, 2005-2010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: CIC = Cidade Industrial

Em relação ao sexo, 94 casos (50,5%) eram do sexo masculino. A informação da cor apenas foi obtida em 106 pacientes (57,0%), sendo 86 casos (81,1%) da cor branca, 7 (6,6%) da preta e 13 (12,3%) da parda.

A idade dos pacientes apresentou mediana de 5,8 anos, com variação de 5 meses a 14 anos e 10 meses.

Conseguiu-se obter a informação econômica da família em 109 pacientes (58,6%). Avaliando-se a renda familiar, observou-se média de renda por indivíduo no

domicílio de 238,18 reais ($\pm 197,67$; variando de 26,00 a 1.000,00 reais), e por salário mínimo de 0,6 salários/pessoa ($\pm 0,5$; variando de 0,1 a 2,8 salários).

As características em relação ao número de moradores por domicílio estão descritas na Tabela 3. Observou-se uma mediana de moradores por domicílio de 5 pessoas, com 5,0 cômodos em cada domicílio. Em 90 pacientes conseguiu-se a informação sobre frequência em escolas ou creches, 11 (12,2%) frequentavam creche, 58 (64,4%) escola e os 21 (23,4%) restantes permaneciam em casa. Dentre os pacientes que permaneciam em casa, todos eram de idade pré-escolar, com exceção de 2 (de 8 e 13 anos).

TABELA 2 – LOCAL DE RESIDÊNCIA DOS 33 PACIENTES NÃO RESIDENTES
EM CURITIBA, HC – UFPR, 2005-2010

MUNICÍPIO	n	%
Região metropolitana	31	93,9
Piraquara	7	21,2
Adrianópolis	6	18,2
Colombo	4	12,2
São José dos Pinhais	3	9,1
Serro Azul	3	9,1
Araucária	2	6,1
Rio Branco do Sul	2	6,1
Almirante Tamandaré	1	3,0
Campo Magro	1	3,0
Mandirituba	1	3,0
Pinhais	1	3,0
Outras regiões do Paraná	2	6,1
Porto Amazonas	1	3,0
Umuarama	1	3,0
Total	33	100,0

FONTE: O autor (2015)

TABELA 3 – NÚMERO DE HABITANTES E CÔMODOS POR DOMICÍLIO DOS PACIENTES ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-2010

CARACTERÍSTICAS	MEDIANA (AMPLITUDE)
Número de moradores/ casa (n = 147)	5,0 (variando de 2 a 14)
Adultos (n = 115)	3,0 (variando de 1 a 10)
Crianças (n = 115)	3,0 (variando de 1 a 6)
Número de cômodos (n = 129)	5,0 (variando de 1 a 6)

FONTE: O autor (2015)

4.1.2 Informações sobre o caso índice de tuberculose

Dos 186 pacientes, a presença de contato com um caso de tuberculose foi identificada em 170 (91,4%). Destes, 137 (73,7%) eram intradomiciliares, 22 (11,8%) extradomiciliares e em 11 casos (5,9%) a informação, se intra ou extradomiciliar não estava descrita no prontuário. Em 35 casos (20,6%) havia mais de um contato com tuberculose, chegando à 4 casos de adultos com tuberculose para uma única criança. O grau de parentesco do paciente com os casos índices de tuberculose está descrito na Tabela 4. Para os pacientes com múltiplos contatos, os casos índices eram os pais ou outros familiares, como os avós, primos, tios e até amigos da família.

TABELA 4 – GRAU DE PARENTESCO DO PACIENTE COM O CASO ÍNDICE DE TUBERCULOSE, HC – UFPR, 2005-2010

PARENTESCO	n	%
Mãe	42	24,7
Pai	29	17,1
Tio (a)	28	16,5
Avô (ó)	17	10,0
Irmão (ã)	8	4,7
Padrasto	6	3,5
Vizinho (a)	2	1,1
Cuidador (a)	1	0,6
Madrinha	1	0,6
Amigo da família	1	0,6
Múltiplos contatos	35	20,6
Total	170	100,0

FONTE: O autor (2015)

Em relação ao tipo de tuberculose do caso índice ($n = 170$), em 105 casos (61,8%) era tuberculose pulmonar bacilífera, 1 caso (0,6%) tuberculose pulmonar não bacilífera, 8 casos (4,7%) de tuberculose pulmonar forma ignorada, 5 casos (2,9%) tuberculose extrapulmonar (meníngea, ganglionar, óssea e peritoneal) e em 51 casos (30%) tuberculose forma ignorada.

4.1.3 Características clínicas

Cento e trinta pacientes (69,9%) foram encaminhados ao serviço por história de contato com tuberculose, 18 (9,7%) por sintomas sugestivos da doença e 38 (20,4%) por ambos, visto que, além da história de contato com tuberculose, apresentavam sintomas clínicos sugestivos da doença, segundo critério do médico que encaminhou a criança. Porém, nem todos os pacientes que foram encaminhados por sintomas clínicos foram realmente considerados sintomáticos pelo pesquisador. Dos 56 pacientes encaminhados como sintomáticos, 17 (30,4%) foram considerados com sintomas sugestivos de tuberculose.

Dos 186 pacientes avaliados no presente estudo, 91 (48,9%) referiram algum sinal ou sintoma e o mais referido foi a presença de tosse produtiva. A descrição das queixas e seus respectivos tempos de duração estão na Tabela 5.

TABELA 5 – SINTOMAS REFERIDOS POR 91 DOS 186 PACIENTES ANALISADOS, HC – UFPR, 2005-2010

SINTOMAS	n (%)	DURAÇÃO DO SINAL OU SINTOMA (DIAS)	
		n (%)	MEDIANA (AMPLITUDE)
Tosse produtiva	59 (64,8)	49 (83,1)	30,0 (3 – 730)
Tosse seca	22 (22,4)	18 (81,8)	15,0 (1 – 180)
Sudorese	36 (39,6)	8 (22,2)	45,0 (15 – 90)
Perda de Peso	36 (30,6)	18 (50,0)	60,0 (15 – 730)
Febre	31 (34,1)	18 (58,1)	22,5 (2 – 90)
Anorexia	21 (23,1)	1 (4,8)	15,0
Adinamia	12 (13,1)	---	---

FONTE: O autor (2015)

Ao se questionar sobre a presença de outros sinais e sintomas, 19 pacientes (20,1%) apresentaram queixas, sendo a mais frequente delas a coriza em 31,2% dos casos (Tabela 6).

TABELA 6 – OUTROS SINAIS E SINTOMAS APRESENTADOS ENTRE OS 91 PACIENTES SINTOMÁTICOS, HC – UFPR, 2005-2010

SINAIS E SINTOMAS	n	%
Coriza	6	31,6
Diarreia	3	15,7
Dor abdominal	2	10,5
Hemoptise	2	10,0
Aumento de volume abdominal	1	5,3
Eritema nodoso	1	5,3
Irritabilidade	1	5,3
Sonolência	1	5,3
Dor retroesternal	1	5,3
Candidíase perineal	1	5,3
Total	19	100,0

FONTE: O autor (2015)

Dos 36 pacientes que referiram perda de peso, conseguiu-se quantificar a perda em 16 casos (44,4%), apresentando uma mediana de perda de peso de 12,1% (3,3 a 33,6%).

Avaliando-se o estado nutricional dos pacientes, de acordo com o exame físico no momento da primeira consulta, 6 crianças (3,2%) apresentavam magreza acentuada ou muito baixo peso para idade, 15 (8,1%) magreza ou baixo peso para idade, 1 obesidade (0,5%), enquanto os demais (88,2%) eram eutróficos.

Em relação à ausculta pulmonar dentre os 91 pacientes que apresentavam algum sinal e/ou sintoma, 14 pacientes (15,4%) apresentaram alterações. As alterações encontradas foram variadas, incluindo: sibilos, estertores grossos, finos e diminuição do murmúrio vesicular.

Quanto à vacinação com BCG, 178 pacientes (96,7%) haviam recebido a vacina. E em oito pacientes (4,3%), não havia registro desta informação.

4.1.4 História de tratamentos anteriores

Dentre os 91 pacientes que apresentaram sinais ou sintomas, 42 (46,2%) fizeram algum tratamento para estas queixas, como antibioticoterapia, medicações para asma/rinite ou sintomáticos; destes, 28 (66,7%) apresentaram melhora dos sintomas, deixando de ser considerados sintomáticos em relação ao diagnóstico de tuberculose. Estes tratamentos prévios podem ter sido propostos pelas unidades básicas de saúde ou pelo serviço do estudo.

Durante algum momento da evolução, 31 (16,7%) dos 186 pacientes avaliados necessitaram de internação, na grande maioria das vezes para coleta de lavado gástrico.

Quarenta e seis pacientes (24,7%) relatavam algum tipo de comorbidade. Dentre estas, as que poderiam interferir no diagnóstico ou evolução da tuberculose foram: quadros pulmonares (alérgicos e pneumonias de repetição) em 32 casos (69,6%), AIDS em 2 casos (4,3%) e neoplasia em 1 caso (2,2%).

4.1.5 Exames complementares

4.1.5.1 Exames de imagem do tórax

Todos os pacientes realizaram RxT e 79% (147 dos 186) da amostra tiveram os laudos revistos pelo radiologista padrão; inicialmente 53 pacientes (28,5%) apresentavam laudo radiológico de exame alterado, porém em 22 destes casos (41,5%), com a repetição do exame, houve alteração de laudo para exame normal e em 1 paciente o exame permaneceu alterado, porém com melhora da lesão. As alterações finais encontradas nos 31 pacientes (16,7%) estão evidenciadas no Gráfico 2. Houve pacientes que apresentaram uma ou mais alterações radiológicas.

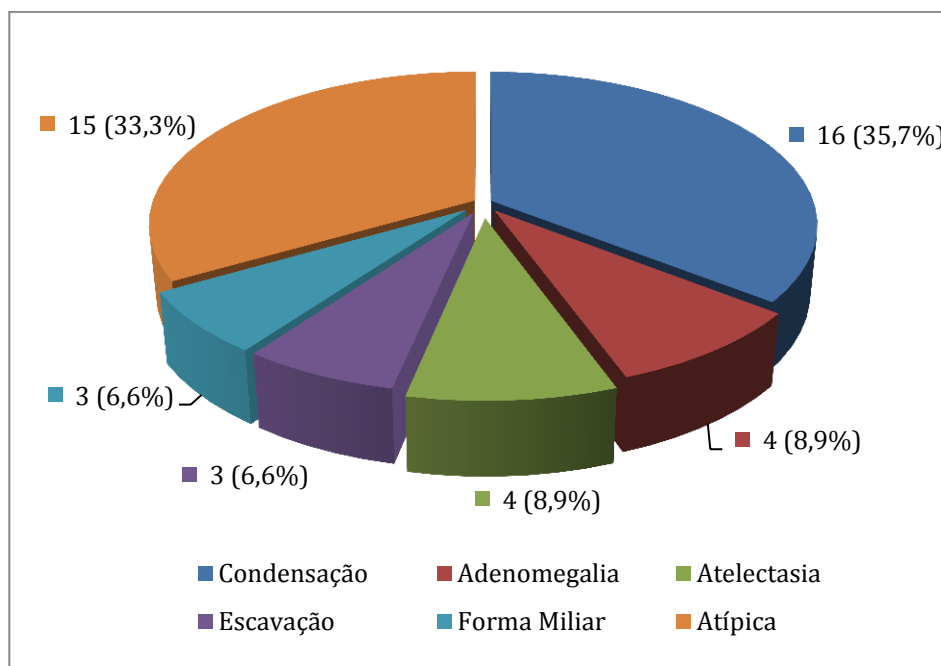


GRÁFICO 2 - DESCRIÇÃO DAS 45 ALTERAÇÕES RADIOLOGICAS ENCONTRADAS EM 31 PACIENTES, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

Dentre as 15 alterações radiológicas classificadas como atípicas, foram 4 casos de derrame pleural, 4 de espessamento de parede brônquica perihilar, 2 casos apresentando nódulos pulmonares, 1 caso de infiltrado intersticial, 1 de hiperinsuflação, 1 de pneumotórax, 1 de granuloma calcificado e 1 paciente que apresentou várias RxT com imagens sugestivas de pneumonias em localizações diversas.

As alterações descritas nas primeiras RxT que apresentaram resolução total em um segundo exame foram principalmente os quadros inespecíficos, 13 casos de espessamento de parede brônquica, a maioria perihilar, 9 casos de condensação, 3 de adenomegalia e um de atelectasia. Todas essas alterações foram resolvidas sem uso da terapêutica específica para tuberculose.

A TAC de tórax foi considerada e realizada em 10 casos (5,4%). Este exame foi suficiente para definir o diagnóstico em 9 casos, apenas um caso teve que prosseguir com a investigação. Era paciente que apresentava como doença de base tumor de Wilms, estava em investigação por nódulo pulmonar de aumento progressivo, confirmado na TAC de tórax e foi necessário realizar biopsia pulmonar.

4.1.5.2 Prova tuberculínica

Apenas um paciente não realizou a PT, por chegar ao serviço já em tratamento para tuberculose doença e apresentar o diagnóstico confirmado por clínica compatível, RxT com condensação e adenomegalia, associados a história de contato com tuberculose.

A PT apresentou-se inicialmente negativa e precisou ser repetida em 43 casos (23,2%); destes em 6 (14,0%) observou-se viragem do teste, com incremento maior que 10mm, e em 37 casos (86,0%) o resultado persistiu negativo. No final, 148 PT (80,0%) foram consideradas reatoras, com resultado variando de 7 a 30mm (média de $15,7 \pm 4,5$).

4.1.5.3 Exames laboratoriais complementares inespecíficos

O HMG foi realizado em 120 pacientes (64,5%) e resultou alterado em 30 casos (25,0%). As alterações mais frequentes foram eosinofilia em 24 casos (80,0%) e anemia em 9 (30,0%).

O exame anti-HIV foi realizado em 115 pacientes (61,8%), com coinfeção em 2 casos (1,7%). Ambos os casos já tinham o diagnóstico prévio de HIV.

O valor do VHS estava alterado em 21 casos (23,3%, $n = 90$) e variou de 19 a 105mm/h (mediana 29,5).

4.1.5.4 Exames microbiológicos específicos para BAAR

As amostras para exames microbiológicos foram coletadas em 42 pacientes, sendo 27 (64,3%) por lavado gástrico, 13 (31,1%) por escarro, 1 (2,3%) por escarro induzido e 1 (2,3%) por secreção traqueal (paciente neuropata com traqueostomia).

A positividade ocorreu em 6 pacientes (14,3%); dos 42 pacientes que realizaram baciloscopia, 4 amostras foram positivas (9,5%) e dos 33 que realizaram cultura, 4 amostras foram positivas ($n = 33$). Das culturas positivas, duas também apresentavam baciloscopia positiva.

Em relação ao espécime clínico, dos exames com isolamento bacteriano, quatro foram em amostras de escarro e dois em lavado gástrico.

Em um paciente que foi necessário realizar biopsia pulmonar pela investigação de nódulo pulmonar de aumento progressivo, o exame anatomopatológico evidenciou reação granulomatosa tipo tuberculóide; esse material não foi encaminhado para estudo microbiológico.

4.1.6 Escores diagnósticos

Foram aplicados os escores diagnósticos para tuberculose pulmonar propostos pela IUATLD (IUATLD I e S), pelo MS Brasil e o escore do MS modificado pelo autor.

Ao se aplicar o escore diagnóstico do MS, 152 casos (81,7%), foram considerados como diagnóstico pouco provável de tuberculose pulmonar (≤ 20 pontos), 14 (7,5%) como diagnóstico possível (30 a 35 pontos) e 20 (10,8%) como diagnóstico muito provável (≥ 40 pontos).

Utilizando o escore do MS modificado pelo autor, o número de casos considerados como diagnóstico pouco provável foi igual, porém 11 casos (5,9%) foram considerados como diagnóstico possível (30 a 35 pontos) e 23 (12,4%) como diagnóstico muito provável (≥ 40 pontos).

Aplicando-se o escore da IUATLD, 13 pacientes (7,0%) teriam alta probabilidade de tuberculose (≥ 9 pontos) e os demais casos seriam descartados. Embora o escore da IUATLD não previsse reavaliação após condutas terapêuticas iniciais, em 17 casos foi necessário repontuar por mudança clínica dos pacientes na evolução (6 do grupo de alta probabilidade de tuberculose e 11 do grupo descartado). Nos pacientes que foram repontuados, 6 deixavam de ter pontuação sugestiva da doença, permanecendo no final 7 (3,8%) sugestivos de tuberculose (≥ 9 pontos) e os demais, 179 pacientes, como descartados.

4.1.7 Esquemas de tratamento para tuberculose realizados e evolução dos pacientes

No período do estudo foram prescritos 119 tratamentos (64,0%) para ILTB e 29 tratamentos (15,6%) para doença ativa; os tratamentos foram propostos de acordo com as diretrizes do MS do Brasil. Apenas dois tratamentos não foram realizados com as drogas de primeira linha. Em um caso foi em um tratamento da ILTB em uma criança contato de caso índice multirresistente, cujo bacilo era sensível à pirazinamida e o esquema realizado foi isoniazida e pirazinamida; o outro caso foi por tratamento da tuberculose doença em paciente com AIDS, tratado com etambutol, isoniazida, pirazinamida e levofloxacina, devido à interação com o esquema antirretroviral em uso. Ambos os pacientes tiveram boa evolução.

Dentre os 148 tratamentos realizados, em 125 casos (84,5%), conseguiu-se acompanhar os pacientes para avaliar a presença de eventos adversos, que foram relatados em 13 dos casos (8,8%). Não houve nenhum evento adverso grave e todos melhoraram espontaneamente e/ou com uso de medicamentos sintomáticos. As queixas mais frequentes associadas aos tratamentos realizados foram: gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal, diminuição do apetite) em 11 casos (78,8%), cefaleia em 4 (28,6%), agressividade e nervosismo em 1 (7,1%). Um paciente apresentou um exantema pruriginoso que aparentemente não foi relacionado à droga em uso (isoniazida), pois existia risco da criança ter recebido dapsona ao invés da isoniazida, por troca no domicílio (o avó fazia uso desta medicação). O medicamento foi descontinuado por um período, sendo depois reintroduzido sem reaparecimento do exantema. Apenas um paciente apresentou dificuldade de aceitar a medicação, paciente de 2,9 anos em tratamento para doença ativa. O menor necessitou de mais consultas de acompanhamento, mas conseguiu completar o tratamento de forma adequada e recebeu alta por cura.

O número de consultas que paciente compareceu variou de 1 a 15 (média de $5,0 \pm 3,2$). No período do estudo, 105 pacientes (56,8%) realizaram o tratamento e acompanhamento proposto pelo serviço e 80 (43,2%) abandonaram. Dos casos que abandonaram o acompanhamento, no serviço deste estudo, 26 (32,5%) já haviam terminado o tratamento, quando indicado, e estavam apenas em acompanhamento clínico, 49 (61,3%) estavam em tratamento para ILTB, 5 (6,2%)

para doença ativa. Apesar deste fato, todos os pacientes doentes, de acordo com o banco de notificação de agravos do Estado (SINAN), terminaram o tratamento, ainda que em outros serviços.

Setenta pacientes (37,6%) puderam ser reavaliados após término das condutas estabelecidas, num período que variou de 1 a 48 meses (mediana de 11 meses). Todos encontravam-se estáveis, com exceção de dois, que apresentavam quadro respiratório e um deles com retificação na curva de peso. Procurou-se reinvestigar esses casos, mas os pacientes abandonaram o seguimento.

4.1.8 Diagnóstico final

4.1.8.1 Diagnóstico final pelo pesquisador

Das 186 crianças incluídas no estudo, a definição diagnóstica estabelecida pelo pesquisador e que norteou o tratamento para estes pacientes foi de: 30 casos (16,1%) como não infectados, 127 (68,3%) como infecção latente e 29 (15,6%) como doentes.

4.1.8.2 Diagnóstico final pelos *experts* (padrão ouro)

O diagnóstico final em relação à classificação dos *experts* foi: 34 (18,3%) classificadas como não infectadas, 131 (70,4%) como infecção latente e 21 (11,3%) como doentes.

Essa classificação foi utilizada como padrão ouro para análise comparativa dos dados. Os casos foram divididos em dois grupos: doentes (grupo TB - 21 casos; 11,3%) e não doentes (grupo NTB - 165 casos; 88,7%; que corresponde a somatória de infecção latente e não doentes).

4.2 COMPARAÇÃO ENTRE O GRUPO DE CRIANÇAS DOENTES (GRUPO TB) E O GRUPO DE CRIANÇAS NÃO DOENTES (GRUPO NTB)

4.2.1 Comparação das características sociodemográficas

Analisando-se as características sociodemográficas, os grupos foram homogêneos em relação às características pesquisadas. O sexo masculino foi presente em torno de 50% em ambos grupos, com a idade, também, igualmente distribuída em todas as faixas etárias e similar em ambos grupos, apresentando mediana de 5,7 anos no grupo TB e de 5,8 anos no grupo NTB ($p = 0,86$). A maioria era branca, frequentava escola ou creche, de baixa renda, morando em ambientes em torno de uma pessoa/cômodo e moradora de Curitiba. Em relação ao distrito sanitário de residência, no grupo TB o maior número de casos era do Pinheirinho, seguido do Portão e de Santa Felicidade, enquanto no grupo não doentes o predomínio era de moradores do Cajuru, seguido pelo Boa Vista e Portão. As características sociodemográficas, estão descritas na Tabela 7.

4.2.2 Informações sobre o caso índice tuberculose

Em relação a presença de contato, no grupo TB 85% dos casos este foi identificado, em comparação a 91,6% dos casos no grupo NTB. Em ambos os grupos o contato intradomiciliar e com tuberculose pulmonar bacilífera foi o mais comum. Quando havia contato com apenas um caso índice, estes eram representados principalmente pelos pais. No grupo TB, 38,9% tiveram contato com mais de um caso de tuberculose e com uma frequência maior que no grupo NTB ($p = 0,02$). A mediana de dias de contato foi de 90,0 dias (variando de 30 a 1095 dias, IC 95% = 30 – 1095, no grupo TB e de 15 a 1095 dias, IC 95% = 30 – 730, no grupo NTB. As características em relação ao contato com caso índice estão descritas na Tabela 8.

TABELA 7 – CARACTERÍSTICAS SÓCIO-DEMOGRÁFICAS DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS GRUPO ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-2010

CARACTERÍSTICAS	GRUPO TB n (21)	GRUPO NTB n (165)	p
Sexo (F/M)	10/11	82/83	0,95*
Mediana da Idade em anos	5,7 (0,7-13,9)	5,8 (0,4-14,9)	0,94**
Cor branca (%)	11 (91,7%)	75 (79,8%)	0,38***
Frequência creche/escola (%)	09 (69,2%)	60 (77,9%)	0,27***
Mediana do salário mínimo ¹ /pessoa	0,4 (0,07-0,8)	0,5 (0,16-1,21)	0,48*
Mediana do número de moradores ² / casa	05 (4-13)	05 (3-10)	0,13*
Adultos ³	03 (2-10)	03 (2-5)	0,33*
Crianças ³	03 (2-5)	02 (1-5)	0,26*
Mediana do número de cômodos ⁴	05 (4-6)	05 (3-8)	0,83*
Morador de Curitiba (%)	15 (71,4%)	138 (83,6%)	0,28*
Distrito sanitário de residência			
Bairro novo	02 (9,5%)	05 (3,0%)	
Pinheirinho	05 (23,8%)	17 (10,3%)	
Cajuru	00 (0,0%)	39 (23,6%)	
Matriz	00 (0,0%)	05 (3,0%)	
Portão	03 (14,3%)	24 (14,5%)	
Santa Felicidade	03 (14,3%)	02 (1,2%)	
Boa vista	01 (4,8%)	27 (16,4%)	
Boqueirão	00 (0,0%)	08 (4,8%)	
Cidade Industrial	01 (4,8%)	11 (6,7%)	

FONTE: O autor (2015)

NOTA: *Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates; **teste de Mann-Whitney; ***teste qui-quadrado de Pearson

¹Salário mínimo equivalente ao da época da coleta de dados, dado coletado em 16 pessoas do grupo TB e 93 do grupo NTB; ²dado coletado em 18 pessoas do grupo TB e 129 do grupo NTB; ³dado coletado em 16 pessoas do grupo TB e 96 do grupo NTB; ⁴dado coletado em 14 pessoas do grupo TB e 84 do grupo NTB

TABELA 8 – CARACTERÍSTICAS EM RELAÇÃO AO CONTATO COM TUBERCULOSE DOS PACIENTES DE ACORDO COM OS GRUPO ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-2010

CARACTERÍSTICAS	GRUPO TB	GRUPO NTB	p
Presença de contato ¹			
Intradomiciliar	14 (70,0%)	123 (79,3%)	0,43*
Extradomiciliar	03 (15,0%)	19 (12,3%)	
Ausente	03 (15,0%)	13 (8,4%)	
Tipo de tuberculose do caso índice ²			
Pulmonar bacilífera	13 (92,9%)	92 (87,6%)	0,99*
Pulmonar não bacilífera	00 (0,0%)	01 (1,0%)	
Pulmonar forma ignorada	01 (7,1%)	07 (6,7%)	
Extrapulmonar	00 (0,0%)	05 (4,8%)	
Grau de parentesco ³			
Mãe	03 (16,6%)	39 (25,7%)	0,02*
Pai	02 (11,1%)	27 (17,8%)	
Tio (a)	02 (11,1%)	26 (17,1%)	
Avô (ó)	04 (22,2%)	13 (8,6%)	
Irmão (ã)	00 (0,0%)	08 (5,3%)	
Cuidador	00 (0,0%)	02 (1,3%)	
Vizinho	00 (0,0%)	02 (1,3%)	
Outro	00 (0,0%)	07 (4,5%)	
Vários contatos	07 (38,9%)	28 (18,4%)	

FONTE: O autor (2015)

NOTA: *Teste exato de Fisher

¹Dado coletado em 20 pessoas do grupo TB e 155 do grupo NTB; ²dado coletado em 14 pessoas do grupo TB e 105 do grupo NTB; ³dado coletado em 18 pessoas do grupo TB e 152 do grupo NTB

4.2.3 Características clínicas

4.2.3.1 Motivo do encaminhamento

Em relação ao motivo de encaminhamento ao serviço de infectologia pediátrica, quatro crianças (19,0%) do grupo TB foram encaminhadas por serem sintomáticas, nove (42,8%) por terem tido contato com um doente e oito (38,1%) por ambos motivos. No grupo NTB, 14 crianças (8,5%) foram encaminhadas ao serviço por serem sintomáticas, 121 (73,3%) por terem tido contato com um doente e 30 (18,2%) por ambos motivos.

4.2.3.2 Presença de sinais e sintomas sugestivos de tuberculose

No grupo TB, 18 crianças (85,7%) apresentavam sinais ou sintomas e destas, 15 (71,4%) foram consideradas sintomáticas para a doença. No grupo NTB 73 crianças (44,2%) apresentavam sinais ou sintomas e oito (4,8%) foram consideradas sintomáticas para a doença. Tanto em relação à presença de sinais ou sintomas (85,7% *versus* 44,2%), como ser considerado como sintomáticos (71,4% *versus* 4,8%), esses achados foram mais frequentes no grupo TB ($p < 0,001$). Os sinais e sintomas relatados estão descritos na Tabela 9.

TABELA 9 – SINAIS E SINTOMAS APRESENTADOS PELOS PACIENTES DE ACORDO COM OS GRUPO ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

SINAL OU SINTOMA	GRUPO TB (n = 21)	GRUPO NTB (n = 165)	p
Tosse	16 (76,2%)	64 (38,8%)	0,001*
Tempo de tosse	21,0 (1 – 330)	60,0 (30 – 730)	< 0,001**
Tosse produtiva	14 (66,7%)	45 (27,3%)	< 0,001*
Tempo de tosse produtiva	21,0 (3 – 330)	60,0 (30 – 730)	< 0,001**
Tosse seca	02 (9,5%)	20 (12,1%)	1,00*
Tempo de tosse seca	15,0 (1 – 180)	30,0 (30 – 30)	0,52**
Sudorese	10 (47,6%)	26 (15,8%)	0,001*
Tempo de sudorese	45,0 (15 – 90)	---	---
Perda de Peso	11 (52,4%)	25 (15,1%)	< 0,001*
Tempo de perda de peso	60,0 (15 – 730)	105,0 (50 – 730)	0,31**
Febre	9 (42,9%)	22 (13,3%)	0,002*
Tempo de febre	15,0 (2 – 90)	45,0 (30 – 60)	0,29**
Anorexia	7 (33,3%)	14 (8,5%)	0,002*
Tempo de anorexia	15,0	---	---
Adinamia	5 (23,8%)	7 (4,2%)	0,003*
Ausculata alterada ¹	7 (33,3%)	7 (4,2%)	< 0,001*

FONTE: O autor (2015)

NOTA: *Teste exato de Fisher; **teste de Mann-Whitney

¹Todos referiam presença de tosse

4.2.3.3 Avaliação do estado nutricional

No grupo TB, avaliando-se o estado nutricional dos pacientes de acordo com o exame físico, observou-se magreza acentuada ou muito baixo peso para idade em três casos (14,3%), magreza ou baixo peso para idade em três casos (14,3%) e em nenhum caso obesidade. No grupo NTB, observou-se magreza acentuada ou muito baixo peso para idade em três casos (1,8%), magreza ou baixo peso para idade em 12 casos (7,3%) e em um caso, obesidade (0,6%). Entre os doentes, observou-se, uma maior frequência de magreza acentuada ou muito baixo peso (14,3% *versus* 1,8%, $p = 0,01$), mas não se observou diferença em relação à magreza ou baixo peso ($p = 0,38$) ou frequência de obesidade ($p = 1,00$).

A queixa de perda de peso foi relatada em 11 casos (52,4%) no grupo TB e em 25 casos (15,1%) no grupo NTB, sendo também estatisticamente diferente entre os dois grupos ($p < 0,001$) (Tabela 9).

Dos pacientes que referiram perda de peso, a mediana da perda de peso no grupo TB foi de 17,7 % e no grupo NTB de 12,1% ($p = 0,30$) (Tabela 9).

4.2.3.4 Realização de BCG

Foram vacinadas com BCG 100% das crianças do grupo TB e 95,1% das crianças do grupo NTB ($p = 0,6$).

4.2.3.5 História de tratamento anterior

No Gráfico 3 está ilustrada a frequência de tratamento medicamentoso anterior (não tuberculostático) nos dois grupos. No grupo TB houve um maior número de tratamento prévio, porém com uma menor resolutividade ($p < 0,01$).

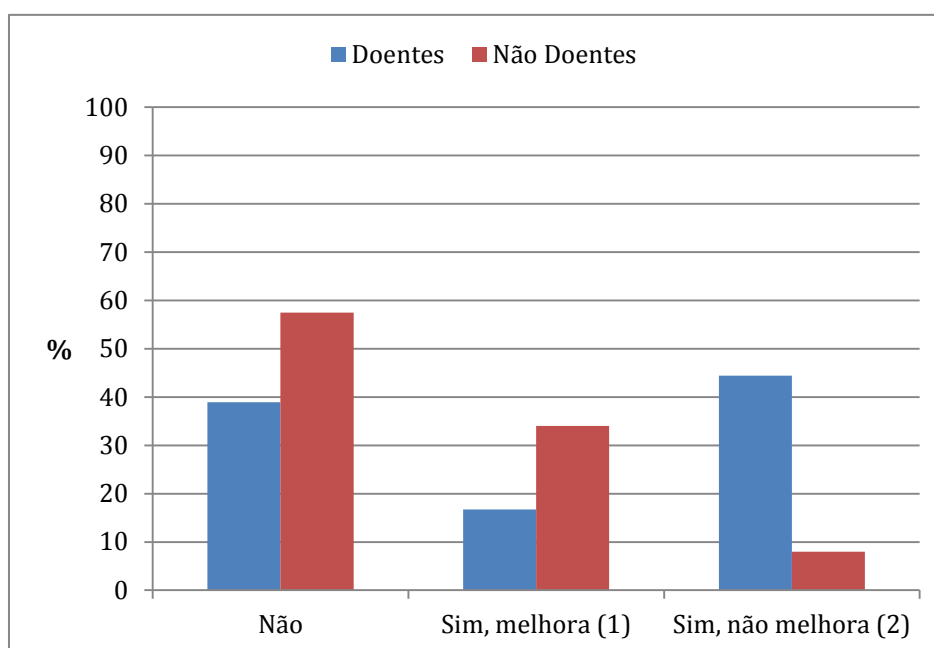


GRÁFICO 3 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE TRATAMENTO ANTERIOR NOS PACIENTES DE ACORDO COM OS GRUPO ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 18; n (grupo NTB) = 73; Teste Exato de Fisher ($p < 0,01$);

⁽¹⁾Usou tratamento anterior e houve melhora dos sintomas; ⁽²⁾Usou tratamento anterior e não houve melhora dos sintomas

Doze crianças (57,2%) entre os doentes, apresentaram necessidade de internação previamente ao diagnóstico, e 19 (11,5%) entre os não doentes ($p < 0,001$).

Não se observou diferença significativa quanto à presença de comorbidades, que estavam presentes em 6 (28,6%) no grupo TB e 40 (24,4%) no grupo NTB ($p = 0,78$).

4.2.4 Exames Complementares

4.2.4.1 Exames radiológicos do tórax

Em relação às alterações radiológicas, no grupo TB 85,7% dos casos apresentaram alterações classificadas como típicas de tuberculose, sendo a presença de condensação, associada a não a outros achados a alteração mais frequente, totalizando 12 casos (57,1%). As demais alterações encontradas foram: adenomegalia (4 casos, 19%), escavação (3; 14,3%), forma miliar (2; 9,5%), nódulo pulmonar (2; 9,5%), derrame pleural (1; 4,8%) e atelectasia (1; 4,8%). Em 3 casos (14,3%) doentes a RxT era normal.

Dentre os pacientes do grupo NTB, 13 (7,9%) apresentavam RxT alterada e destes 6 (3,6%) possuíam alterações passíveis de tuberculose, como: condensação, infiltrado intersticial, nódulo pulmonar, pneumotórax ou derrame pleural. As demais alterações foram inespecíficas como: espessamento de parede brônquica, granuloma calcificado, hiperinsuflação e atelectasia.

Alterações na RxT foram significativamente mais frequentes entre os doentes (18; 85,7% *versus* 13; 7,9%, $p < 0,001$).

No grupo TB, dos cinco pacientes que foram submetidos a TAC de tórax, quatro apresentaram o laudo com uma ou mais alterações: árvore em brotamento, espaços de nódulos aéreos, linfonodomegalia, bronquiectasia e nódulo pulmonar de aumento progressivo. Enquanto no grupo NTB, das cinco TAC de tórax realizadas, quatro também foram alteradas, porém tiveram o diagnóstico de tuberculose excluído (nódulo calcificado, adenomegalia com atelectasia e derrame pleural associados a imagem de corpo estranho, alterações de pequenas vias aéreas sugestivas de bronquiolite e um quadro de opacidade com atelectasia que ficou com diagnóstico de pneumonia bacteriana).

4.2.4.2 Prova tuberculínica

No Gráfico 4 está ilustrada a frequência da PT, que foi positiva em 12 casos (57,1%) do grupo TB e 136 casos (82,4%) do grupo NTB ($p = 0,03$). Quando positiva

apresentou mediana de diâmetro de 19,0mm, variando de 15,0 a 31,0mm (IC 95% = 15,9 – 23,1) no grupo TB *versus* mediana de 15,0mm, variando de 7,0 a 25,0mm (IC 95% = 10,0 – 20,0) no grupo NTB. Os valores, em mediana, da PT foram significativamente superiores entre os doentes ($p < 0,001$) (Gráfico 5).

Dos 6 pacientes (14,0%) que apresentaram viragem tuberculínica, um foi do grupo TB.

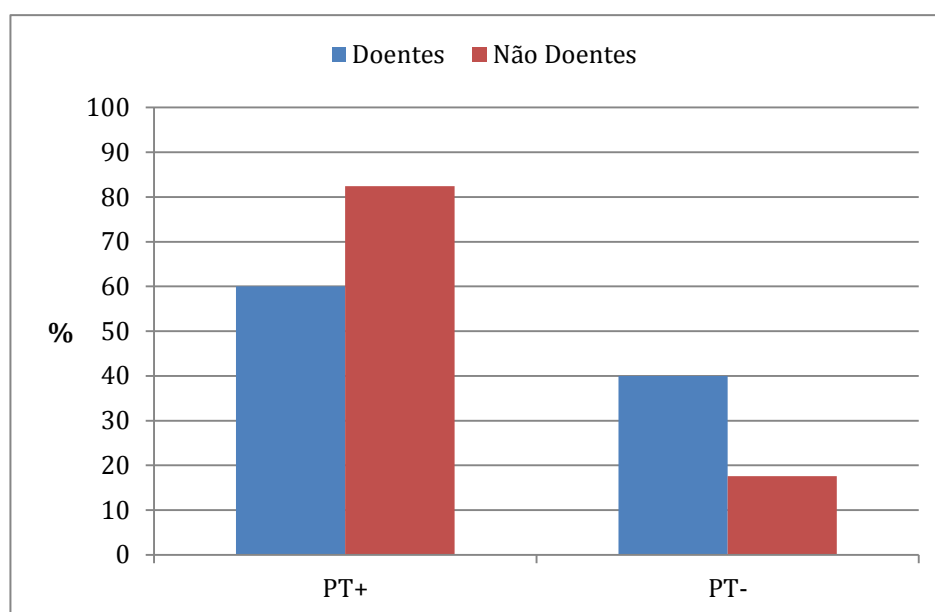


GRÁFICO 4 – DISTRIBUIÇÃO DE FREQUÊNCIA DE POSITIVIDADE DA PROVA TUBERCULÍNICA NOS PACIENTES DE ACORDO COM OS GRUPO ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 20; n (grupo NTB) = 165; Teste Exato de Fisher ($p = 0,02$);

PT+: Prova tuberculínica reatora; PT-: Prova tuberculínica não reatora

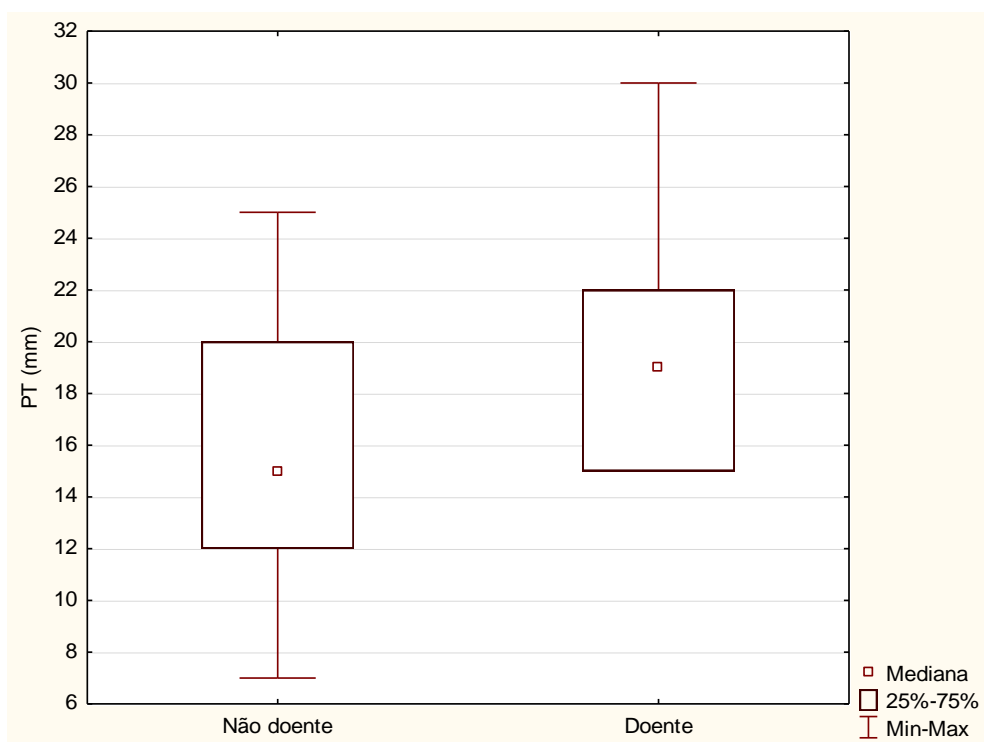


GRÁFICO 5 – DISTRIBUIÇÃO DOS VALORES DE PROVA TUBERCULÍNICA (PT) NOS PACIENTES DE ACORDO COM OS GRUPO ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 20; n (grupo NTB) = 165; Teste de Mann-Whitney: $p < 0,02$;

Min: mínimo; Max: máximo

4.2.4.3 Exames laboratoriais complementares inespecíficos

O teste anti-HIV, quando realizado, foi positivo em 2 pacientes (11,1%) do grupo TB ($n = 18$) e em nenhum caso no do grupo NTB ($n = 90$) ($p = 0,02$).

O HMG apresentou-se alterado em 9 (47,4%) do grupo TB ($n = 19$) e 27 (26,7%) do grupo NTB ($n = 101$) ($p = 0,12$).

O VHS foi alterado em 8 (57,1%) com mediana de 56,0mm, variando de 19,0 a 105,0mm (IC 95% = 19,0 – 105,0) no grupo TB ($n = 14$) e alterado em 13 (17,1%) no grupo NTB ($n = 76$) com mediana de 27,0mm, variando de 20,0 a 92,0mm (IC 95% = 23,0 – 90,0). A frequência de VHS alterado foi maior no grupo TB (57,1% *versus* 17,1%; $p < 0,001$). Porém quando avaliado o valor absoluto considerando toda a amostra ou somente os com VHS alterado, não se observou diferença entre

os grupos (27,0mm para o grupo NTB versus 56,0mm para o grupo TB; $p = 0,42$; 27,0mm para o grupo NTB versus 44,0mm para o grupo TB; $p = 0,61$, respectivamente).

4.2.4.4 Exames microbiológicos diagnósticos específicos para BAAR

No grupo TB a primeira amostra para baciloscopia diagnóstica foi positiva em 4 casos (23,5%) ($n = 17$) e a segunda em 3 (21,4%) ($n = 14$). Das 13 baciloscopias negativas na primeira amostra, 10 permaneceram negativas na segunda amostra e em 3 não foram repetidas. Das quatro positivas na primeira amostra, uma foi negativa na segunda amostra.

No grupo NTB as baciloscopias diagnósticas de primeira ou segunda amostras foram negativas em todos os casos realizados ($n = 44$).

Em relação à cultura diagnóstica da primeira amostra, no grupo TB a cultura foi positiva em 4 casos (26,7%) ($n = 15$). Já a cultura da segunda amostra, foi positiva em 2 casos (14,3%) ($n = 14$). Das 11 culturas negativas na primeira amostra, todas permaneceram negativas na segunda. Das quatro inicialmente positivas, uma foi negativa, duas permaneceram positivas e em um caso não foi repetida (antes do tratamento antituberculostático).

No grupo NTB as culturas diagnósticas de primeira e segunda amostras foram negativas em todos os casos realizados ($n = 23$).

Um total de 5 pacientes tiveram exames microbiológicos positivos, todos no grupo TB. Quatro eram crianças maiores de 11 anos, apenas 1 com 3,7 anos, todas apresentavam sintomatologia clínica, com ausculta respiratória e RxT alteradas. Com exceção de uma paciente de 11 anos, HIV positiva que apresentava tosse crônica, com as radiografia e tomografia de tórax normais (com baciloscopia negativa e cultura positiva).

4.3 AVALIAÇÃO DOS SINAIS, SINTOMAS E EXAMES COMPLEMENTARES EM RELAÇÃO COM A IDADE

Foram avaliadas a presença de sinais e/ou sintomas clínicos ou alterações laboratoriais de acordo com a faixa etária dos pacientes, maior ou menor de dois anos e maior ou menor de cinco anos.

Não se observou diferença significativa na presença de pelo menos um sinal ou sintoma quando foram comparados os grupos TB e NTB de ambas as faixas etárias, apesar da maior frequência de queixas com a maior idade. (Gráficos 6 e 7).

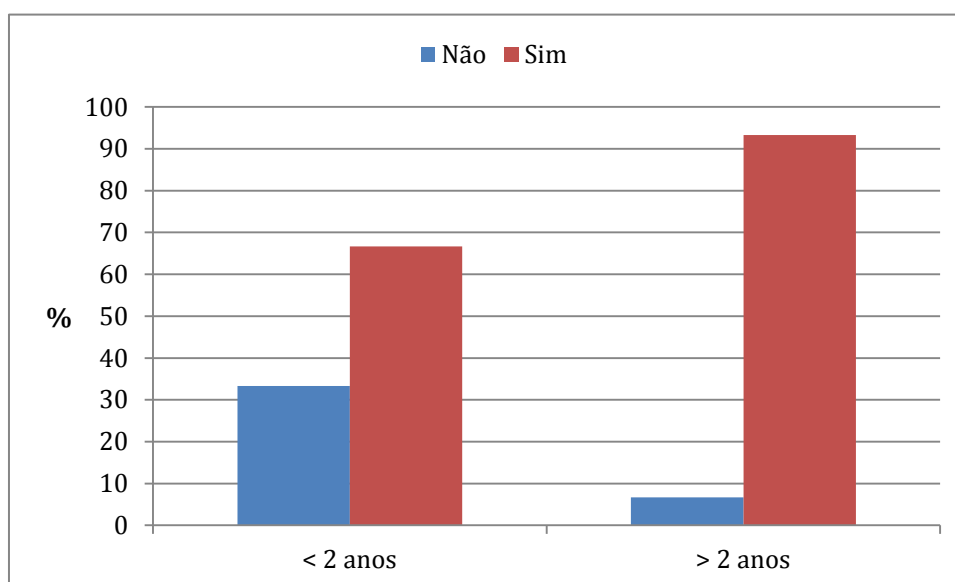


GRÁFICO 6 – PRESENÇA DE SINAIS E/OU SINTOMAS NO GRUPO TB ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 2 ANOS DE IDADE), HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 21; n (grupo NTB) = 165; Teste exato de Fisher: $p = 0,18$

Também não se observou diferença significativa na presença de alteração radiográfica ou algum exame laboratorial alterado, em relação a idade, independente da faixa etária. (Gráficos 8, 9, 10 e 11).

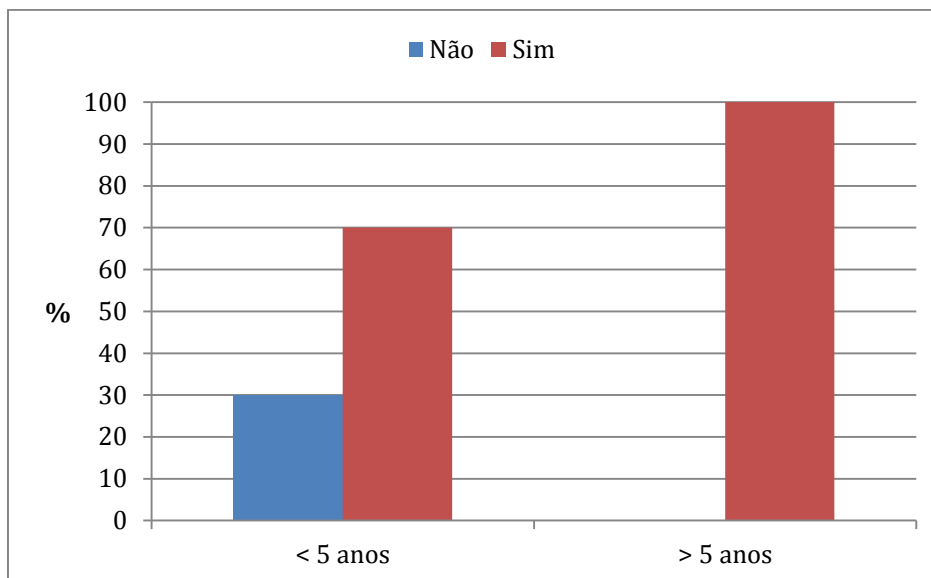


GRÁFICO 7 – PRESENÇA DE SINAIS E/OU SINTOMAS NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 5 ANOS DE IDADE), HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 21; n (grupo NTB) = 165; Teste exato de Fisher: $p = 0,18$

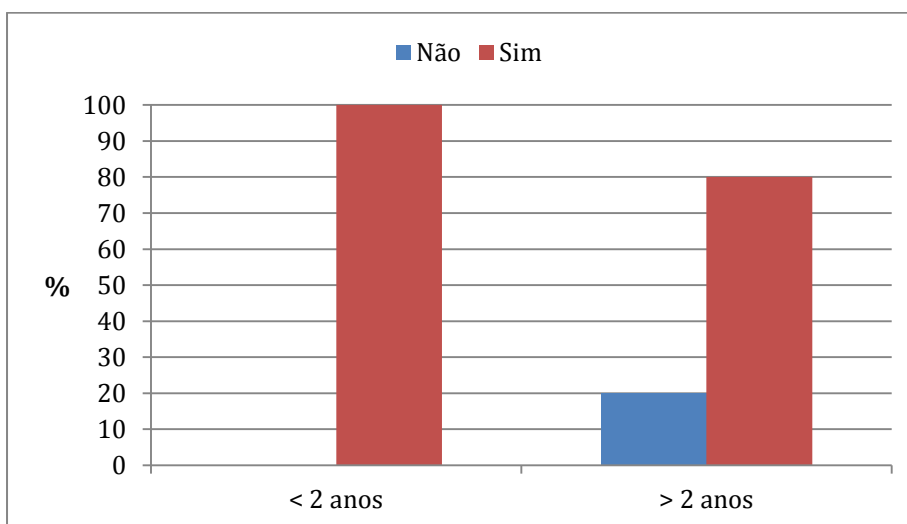


GRÁFICO 8 – PRESENÇA DE ALTERAÇÃO RADIOGRÁFICA NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 2 ANOS DE IDADE), HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 21; n (grupo NTB) = 165; Teste exato de Fisher: $p = 0,62$

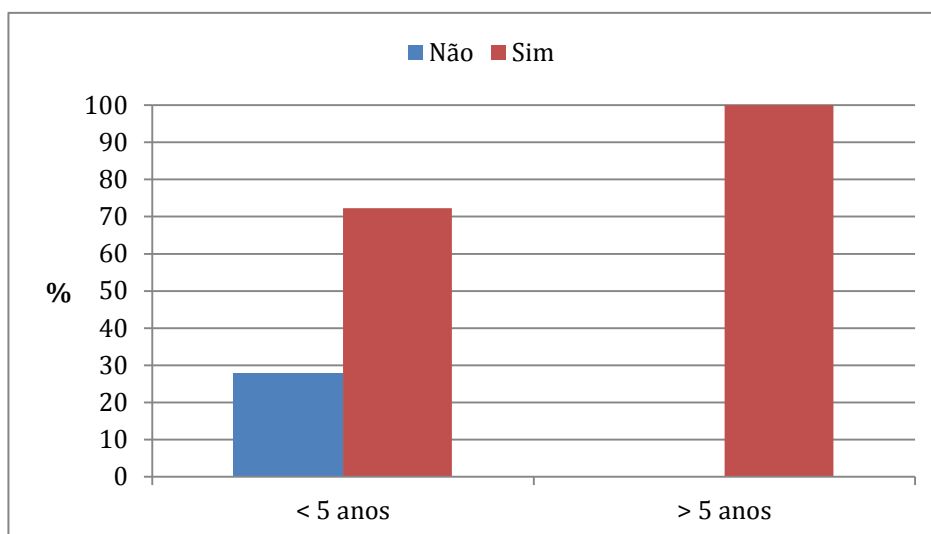


GRÁFICO 9 – PRESENÇA DE ALTERAÇÃO RADIOGRÁFICA NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 5 ANOS DE IDADE), HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 21; n (grupo NTB) = 165; Teste exato de Fisher: $p = 0,52$

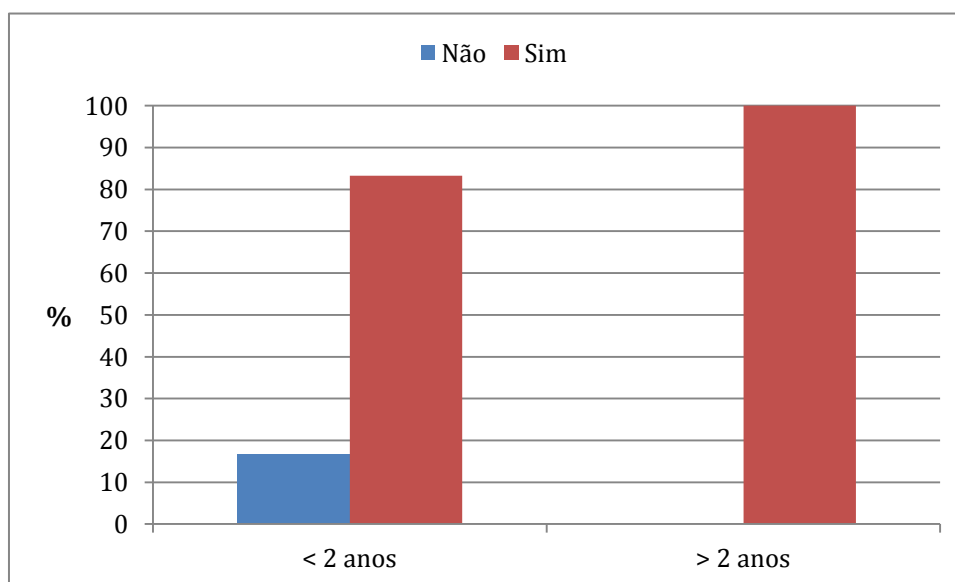


GRÁFICO 10 – PRESENÇA DE ALTERAÇÃO NOS EXAMES LABORATORIAIS NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 2 ANOS DE IDADE), HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 21; n (grupo NTB) = 165; Teste exato de Fisher: $p = 0,62$

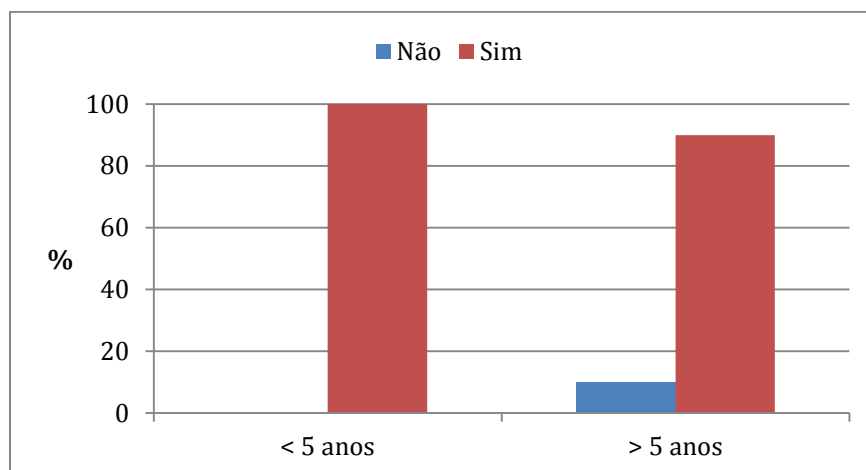


GRÁFICO 11 – PRESENÇA DE ALTERAÇÃO NOS EXAMES LABORATORIAIS NO GRUPO TB DE ACORDO COM A FAIXA ETÁRIA (MENOR OU MAIOR QUE 5 ANOS DE IDADE), HC – UFPR, 2005-2010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n (grupo TB) = 21; n (grupo NTB) = 165; Teste exato de Fisher: $p = 0,96$

Observou-se, no grupo TB, um aumento da probabilidade de apresentar pelo menos um sinal ou sintoma com o incremento da idade, alcançando 100% a partir dos 8 anos ($p = 0,03$) (Gráfico 12).

Observou-se também um aumento da probabilidade de alteração da RxT com a menor idade, no grupo TB ($p = 0,13$) (Gráfico 13).

Observou-se, no grupo TB, aumento da probabilidade de pelo menos um exame complementar alterado com o incremento da idade ($p = 0,12$) (Gráfico 14).

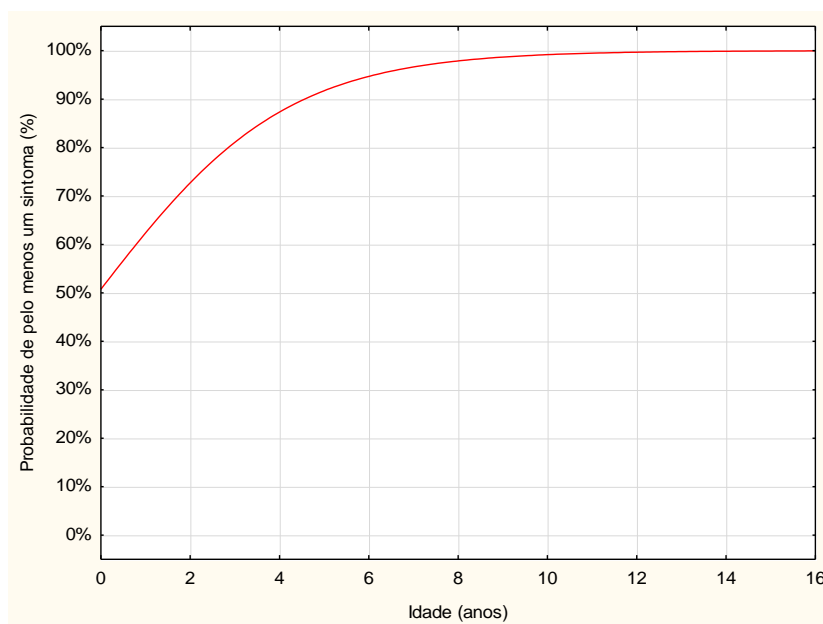


GRÁFICO 12 – PROBABILIDADE DE PRESENÇA DE PELO MENOS UM SINAL OU SINTOMA DE ACORDO COM A IDADE NO GRUPO TB, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n = 21; Regressão logística univariada, variável preditora idade

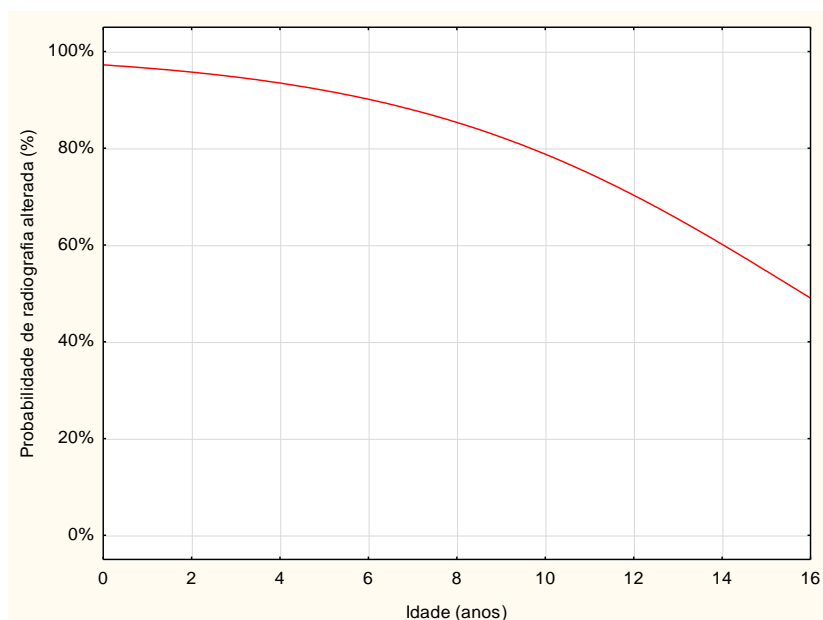


GRÁFICO 13 – PROBABILIDADE DE PRESENÇA DE ALTERAÇÃO RADIOGRÁFICA DE ACORDO COM A IDADE NO GRUPO TB, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: n = 21; Regressão logística univariada, variável preditora idade

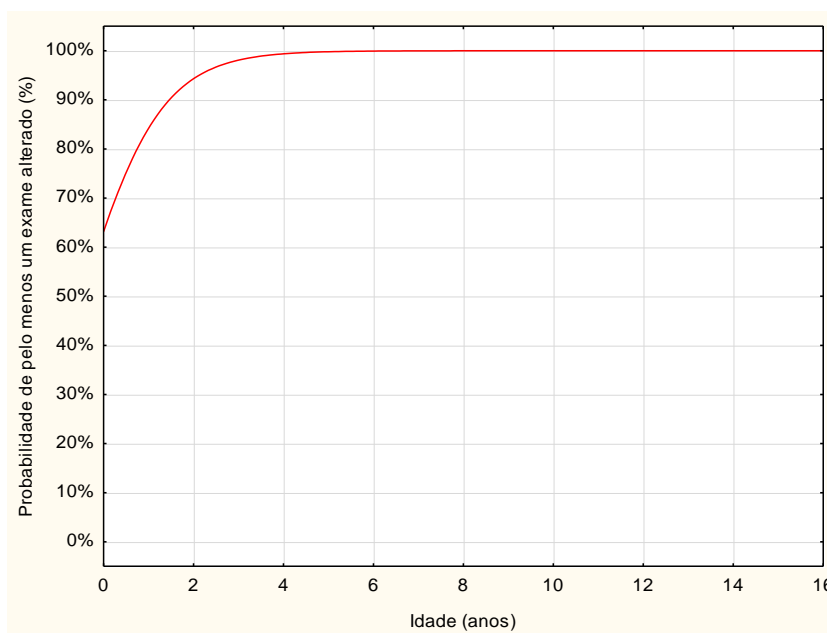


GRÁFICO 14 – PROBABILIDADE DE PRESENÇA DE PELO MENOS UM EXAME ALTERADO DE ACORDO COM A IDADE NO GRUPO TB, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

NOTA: $n = 21$; Regressão logística univariada, variável preditora idade

4.4 COMPARAÇÃO ENTRE OS AVALIADORES

Foi realizada uma comparação dos diagnósticos finais entre cada *expert* e entre o pesquisador com o intuito de avaliar a concordância entre eles. Observou-se concordância quase perfeita entre o primeiro e o segundo avaliador ($Kappa = 0,94$) (Tabela 10).

Observou-se concordância substancial entre o primeiro e o terceiro avaliador ($Kappa = 0,75$) (Tabela 11).

TABELA 10 – CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE O PRIMEIRO E SEGUNDO AVALIADOR,
HC – UFPR, 2005-1010

CONCORDÂNCIA ENTRE OS AVALIADORES		DIAGNÓSTICO DO 1º AVALIADOR			
Diagnósticos		Não Infectado	Infecção Latente	Doente	Total
Diagnóstico do 2º Avaliador	Não Infectado	29 (96,7%)	01 (3,3%)	00 (0,0%)	30 (18,5%)
	Infecção Latente	02 (1,7%)	117 (98,3%)	00 (0,0%)	119 (73,5%)
	Doente	00 (0,0%)	01 (7,7%)	12 (92,3%)	13 (8,0%)
	Total	31 (19,1%)	119 (73,5%)	12 (7,4%)	162 (100,0%)

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Coeficiente de *Kappa* = 0,94

TABELA 11 – CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE O PRIMEIRO E TERCEIRO AVALIADOR,
HC – UFPR, 2005-1010

CONCORDÂNCIA ENTRE OS AVALIADORES		DIAGNÓSTICO DO 1º AVALIADOR			
Diagnósticos		Não Infectado	Infecção Latente	Doente	Total
Diagnóstico do 3º Avaliador	Não Infectado	02 (100,0%)	00 (0,0%)	00 (0,0%)	02 (11,8%)
	Infecção Latente	01 (10,0%)	07 (70,0%)	02 (20,0%)	10 (58,8%)
	Doente	00 (0,0%)	00 (0,0%)	05 (100,0%)	05 (29,4%)
	Total	03 (17,6%)	07 (41,2%)	07 (41,2%)	17 (100,0%)

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Coeficiente de *Kappa* = 0,75

Observou-se, igualmente, concordância substancial entre o segundo e o terceiro avaliador ($Kappa = 0,69$) (Tabela 12).

TABELA 12 – CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE O SEGUNDO E TERCEIRO AVALIADOR, HC – UFPR, 2005-1010

CONCORDÂNCIA ENTRE OS AVALIADORES		DIAGNÓSTICO DO 2º AVALIADOR			
Diagnósticos		Não Infectado	Infecção Latente	Doente	Total
Diagnóstico do 3º Avaliador	Não Infectado	03 (75,0%)	01 (25,0%)	00 (0,0%)	04 (19,0%)
	Infecção Latente	01 (9,1%)	07 (63,6%)	03 (27,3%)	11 (52,4%)
	Doente	00 (0,0%)	00 (0,0%)	06 (100,0%)	06 (28,6%)
	Total	04 (19,0%)	08 (38,1%)	09 (42,9%)	21 (100,0%)

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Coeficiente de $Kappa = 0,75$

Observou-se concordância quase perfeita entre o padrão ouro e o pesquisador ($Kappa = 0,85$) (Tabela 13).

TABELA 13 – CONCORDÂNCIA DIAGNÓSTICA ENTRE O PADRÃO OURO E O PESQUISADOR, HC – UFPR, 2005-1010

CONCORDÂNCIA ENTRE OS AVALIADORES		DIAGNÓSTICO DO PADRÃO OURO			
Diagnósticos		Não Infectado	Infecção Latente	Doente	Total
Diagnóstico do Pesquisador	Não Infectado	29 (96,7%)	01 (3,3%)	00 (0,0%)	30 (16,1%)
	Infecção Latente	03 (2,4%)	125 (97,6%)	00 (0,0%)	128 (68,8%)
	Doente	02 (6,9%)	05 (17,9%)	21 (72,4%)	28 (15,1%)
	Total	34 (18,3%)	131 (70,4%)	21 (11,3%)	186 (100,0%)

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Coeficiente de $Kappa = 0,85$

4.5 SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Para análise da performance dos testes diagnósticos, foi calculado a sensibilidade, especificidade e acurácia de cada teste individualmente e com diversas combinações possíveis entre eles (Tabela 14, Apêndice 5). Pelas características da doença em questão, valorizou-se testes que apresentassem uma maior S e AC, destacadas em negrito.

Combinações com os diversos sinais ou sintomas clínicos, dois a dois, três a três e demais, foram calculadas mas não reportadas neste trabalho pela baixa S, sendo a grande maioria inferior de 20%.

Avaliando-se os sinais e sintomas clínicos isoladamente, o que apresentou a maior S foi a presença de tosse (76,2%). Ter algum sinal e/ou sintoma clínico, independentemente de qual seja, ou epidemiologia positiva, por sua vez, apresentaram S maior de 80%. Os dados laboratoriais isolados, PT, RxT, VHS apresentaram S maior que 60%. Os escores do MS foram os que apresentaram o melhor desempenho quanto à S.

Em relação à AC, o melhor resultado para as variáveis isoladas foi para a RxT alterada. Dentre as combinações, a melhor foi a presença de algum sinal ou sintoma, com epidemiologia positiva e RxT alterada. Todos os escores testados apresentaram uma boa taxa de acertos.

TABELA 14 – SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA, HC – UFPR, 2005-1010

VARIÁVEIS TESTADAS	continua		
	S (%)	E (%)	AC (%)
Sinais e sintomas (SS)			
Tosse	76,2	61,2	62,9
Sudorese	47,6	84,2	80,1
Perda de peso	52,4	84,9	81,2
Desnutrição	14,3	98,2	88,7
Febre	42,9	86,7	81,7
Anorexia	33,3	91,5	85,0
Adinamia	23,8	95,8	87,6
Ausculta pulmonar alterada	33,3	95,8	88,7
Um ou mais sinais ou sintomas	85,7	56,4	59,7
Apenas 1 sinal ou sintoma qualquer	14,3	82,4	74,7
Apenas 2 sinais ou sintomas quaisquer	9,5	89,7	80,7
3 ou mais sinais ou sintomas quaisquer	61,9	84,2	81,7
Tosse + sudorese + anorexia	14,3	95,8	86,6
Tosse + anorexia + perda de peso	14,3	98,8	89,2
História epidemiológica			
História de contato presente (epidemiologia)	85,7	7,9	16,7
História de múltiplos contatos presente	38,9	81,6	77,1
Exames complementares			
Radiografia de Tórax (RxT) alterada	85,7	91,1	91,4
Prova Tuberculínica (PT) reatora	60,0	17,6	22,2
Hemograma Alterado	43,4	73,3	69,2
Velocidade de hemossedimentação aumentada	60,0	80,8	77,4
Baciloscopia positiva	23,5	100,0	69,1
Cultura positiva	26,7	100,0	67,7

TABELA 14 – SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA, HC – UFPR, 2005-2010

VARIÁVEIS TESTADAS	conclusão		
	S (%)	E (%)	AC (%)
Associação de variáveis			
SS ¹ + epidemiologia + PT reatora + RxT alterada	20,0	100,0	91,4
SS ¹ + epidemiologia + PT reatora + RxT alterada + VHS	6,7	100,0	85,0
SS ¹ + epidemiologia + PT reatora (RxT normal)	15,0	72,1	66,0
SS ¹ + epidemiologia + PT reatora (independente da RxT)	35,0	72,1	68,1
SS ¹ + epidemiologia + RxT alterada (PT não reatora)	35,0	99,4	92,4
SS ¹ + epidemiologia + RxT alterada (independente da PT)	60,0	99,4	95,1
SS ¹ + PT reatora + RxT alterada (sem epidemiologia)	10,0	95,2	86,0
SS ¹ + PT reatora + RxT alterada (independente da epidemiologia)	30,0	98,8	91,4
Epidemiologia + PT reatora + RxT alterada (sem SS)	15,0	97,0	88,1
Epidemiologia + PT reatora + RxT alterada (independente dos SS)	35,0	97,0	90,3
SS ¹ + epidemiologia + VHS aumentado	40,0	89,7	81,7
SS ¹ + epidemiologia	71,4	61,8	62,9
Escores diagnósticos			
MS 30 ²	95,2	91,5	91,9
MS 40 ³	71,4	97,0	94,1
MS MOD30 ⁴	95,2	91,5	92,0
MS MOD40 ⁵	76,2	95,8	93,6
IUATLD I ⁶	28,6	95,8	88,2
IUATLD S ⁷	23,8	98,8	90,3

FONTE: O autor (2015)

NOTA: S: sensibilidade, E: especificidade, AC: acurácia; ¹Presença de qualquer sinal ou sintoma; ²escore recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil (escore MS), considerando tuberculose quando ≥ 30 pontos; ³escore MS, considerando tuberculose quando ≥ 40 pontos; ⁴escore MS modificado pelo autor, considerando tuberculose quando ≥ 30 pontos; ⁵escore MS modificado pelo autor, considerando tuberculose quando ≥ 40 pontos; ⁶escore proposto pela IUATLD, considerando tuberculose quando ≥ 9 pontos, realizado na primeira avaliação do caso; ⁷escore proposto pela IUATLD, considerando tuberculose quando ≥ 9 pontos, realizado em avaliação sequencial do caso

4.6 VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Para as mesmas variáveis analisadas quanto à S, E e AC, foram calculados os VPP e VPN descritos na Tabela 15. Conforme já referido no capítulo de métodos, calculou-se os VPP e VPN com a prevalência da população estudada e com algumas prevalências aleatórias. Estes respectivos cálculos e os demais, com outras prevalências aleatórias, podem ser encontrados no Apêndice 6. Os resultados mais expressivos, para a população estudada, estão destacados em negrito.

Em relação aos sinais e sintomas clínicos, nenhum teste isoladamente apresentou um bom VPP. Como também isoladamente, com exceção da baciloscopia e cultura, nenhum exame laboratorial apresentou um resultado adequado. Dentre as diversas combinações, o que apresentou melhor VPP (100%) foi a presença de qualquer sinal ou sintoma, RxT alterada e PT reatora, com ou sem VHS alterado. A presença de sinais ou sintomas associados à RxT alterada, com epidemiologia ou PT positiva, também apresentaram bons VPP, sendo que com a presença de epidemiologia o resultado foi melhor que com a PT reatora. Quanto aos escores, o melhor resultado foi com o do MS 40.

Para os VPN calculados, todos foram acima de 80%, com exceção da PT reatora, que apresentou-se muito próxima disso (78%).

TABELA 15 – VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA DE ACORDO COM PREVALÊNCIAS ESTIMADAS, HC – UFPR, 2005-2010

VARIÁVEIS TESTADAS	continua					
	Prevalência de tuberculose em crianças até 14 anos					
	1% ⁸		5% ⁸		11% ⁹	
	VPP+	VPP-	VPP+	VPP-	VPP+	VPP-
Sinais e sintomas (SS)						
Tosse	2,0	99,6	9,4	98,0	19,5	95,4
Sudorese	3,0	99,4	13,7	96,8	27,2	92,9
Perda de peso	3,4	99,4	15,4	97,1	29,9	93,5
Desnutrição	7,4	99,1	29,2	95,6	49,3	90,3
Febre	3,2	99,3	14,5	96,7	28,4	92,5
Anorexia	3,8	99,3	17,1	96,3	32,7	91,7
Adinamia	5,4	99,2	22,8	96,0	41,0	91,1
Ausculata pulmonar alterada	7,4	99,3	29,3	96,5	49,3	92,1
Um ou mais sinais ou sintomas	2,0	99,8	9,8	96,7	19,5	97,0
Apenas 1 sinal ou sintoma qualquer	0,8	99,0	4,1	94,8	9,1	88,6
Apenas 2 sinais ou sintomas quaisquer	0,9	99,0	4,5	94,9	10,0	88,7
3 ou mais sinais ou sintomas quaisquer	3,8	99,6	17,1	97,7	32,7	94,7
Tosse + sudorese + anorexia	3,3	99,1	15,1	95,5	29,4	90,0
Tosse + anorexia + perda de peso	10,7	99,1	38,5	95,6	59,5	90,3
História epidemiológica						
História de contato presente (epidemiologia)	0,9	98,2	4,7	91,3	10,3	81,7
História de múltiplos contatos presente	2,1	99,3	10,0	96,2	20,7	91,5
Exames complementares						
Radiografia de Tórax (RxT) alterada	8,9	99,8	33,7	99,2	54,4	98,1
Prova Tuberculínica (PT) reatora	0,7	97,8	3,7	89,3	8,3	78,1
Hemograma Alterado	1,6	99,2	7,9	96,1	16,7	91,3
Velocidade de hemossedimentação aumentada	3,1	99,5	14,1	97,5	27,8	94,2
Baciloscopia positiva	100,0	99,2	100,0	96,1	100,0	91,4
Cultura positiva	100,0	99,3	100,0	96,3	100,0	91,7

TABELA 16 – VALOR PREDITIVO POSITIVO E NEGATIVO DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA DE ACORDO COM PREVALÊNCIAS ESTIMADAS, HC – UFPR, 2005-2010

VARIÁVEIS TESTADAS	conclusão					
	Prevalência de tuberculose em crianças até 14 anos					
	1% ⁸		5% ⁸		11% ⁹	
	VPP+	VPP-	VPP+	VPP-	VPP+	VPP-
Associação de variáveis						
SS ¹ + epidemiologia + PT reatora + RxT alterada	100,0	99,2	100,0	95,7	100,0	91,0
SS ¹ + epidemiologia + PT reatora + RxT alterada + VHS	100,0	99,1	100,0	95,3	100,0	89,7
SS ¹ + epidemiologia + PT reatora (RxT normal)	0,5	98,8	2,8	94,2	6,2	87,3
SS ¹ + epidemiologia + PT reatora (independente da RxT)	1,3	99,1	6,2	95,5	13,4	90,0
SS ¹ + epidemiologia + RxT alterada (PT não reatora)	36,7	99,3	75,1	96,7	87,6	92,5
SS ¹ + epidemiologia + RxT alterada (independente da PT)	49,8	99,6	83,8	97,9	92,4	95,3
SS ¹ + PT reatora + RxT alterada (sem epidemiologia)	2,0	99,1	9,8	95,3	20,3	89,5
SS ¹ + PT reatora + RxT alterada (independente da epidemiologia)	20,0	99,3	56,6	96,4	75,4	92,0
Epidemiologia + PT reatora + RxT alterada (sem SS)	4,8	99,1	20,7	95,6	38,0	90,2
Epidemiologia + PT reatora + RxT alterada (independente dos SS)	10,5	99,3	37,8	96,6	58,8	92,4
SS ¹ + epidemiologia + VHS aumentado	3,8	99,3	17,0	96,6	32,5	92,4
SS ¹ + epidemiologia	1,9	99,5	9,0	97,6	18,8	94,6
Escores diagnósticos						
MS 30 ²	10,2	100,0	37,2	99,7	58,1	99,4
MS 40 ³	19,2	99,7	55,4	98,5	74,5	96,5
MS MOD30 ⁴	10,2	100,0	37,2	99,7	58,1	99,4
MS MOD40 ⁵	15,4	99,8	48,6	98,7	69,0	97,0
IUATLD I ⁶	6,4	99,3	26,3	96,2	45,6	91,6
IUATLD S ⁷	16,6	99,2	50,9	96,1	70,9	91,3

FONTE: O autor (2015)

NOTA: VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ¹Presença de qualquer queixa clínica; ²escore recomendado pelo Ministério da Saúde do Brasil (escore MS), considerando tuberculose quando ≥ 30 pontos; ³escore MS, considerando tuberculose quando ≥ 40 pontos; ⁴escore MS modificado pelo autor, considerando tuberculose quando ≥ 30 pontos; ⁵escore MS modificado pelo autor, considerando tuberculose quando ≥ 40 pontos; ⁶escore proposto pela IUATLD, considerando tuberculose quando ≥ 9 pontos, realizado na primeira avaliação do caso; ⁷escore proposto pela IUATLD, considerando tuberculose quando ≥ 9 pontos, realizado em avaliação sequencial do caso; ⁸prevalência aleatória; ⁹prevalência na população estudada

4.7 CONCORDÂNCIA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

Na Tabela 16 estão apresentadas as associações dos sinais e/ou sintomas observados. Em 18 dos 21 doentes observou-se pelo menos um sinal ou sintoma. Em apenas dois pacientes, todas as alterações estavam presentes. Os sintomas predominantes foram tosse (76,2%) e sudorese (47,6%). Tosse ou sudorese esteve presente em 18 casos (85,7%).

TABELA 16 – ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS OBSERVADOS NOS PACIENTES ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

SINTOMAS	Tosse	Sudorese	Perda de peso	Febre	Anorexia	Adinamia	Total
Tosse	---	8	10	9	6	5	16
Sudorese	8	---	6	6	4	3	10
Perda de peso	10	6	---	6	7	3	11
Febre	9	6	6	---	4	5	9
Anorexia	6	4	7	4	---	3	7
Adinamia							

FONTE: O autor (2015)

Em relação à concordância dos principais dados analisados nos 21 doentes, 18 (85,7%) apresentavam pelo menos um sinal ou sintoma, 18 (85,7%) apresentavam alteração da RxT e 12 (57,1%) a PT positiva. Quinze (71,4%) apresentavam algum sinal ou sintoma e RxT alterada. Nove (42,9%) apresentavam PT positiva e RxT alterada, como também 9 (42,9%) apresentavam PT positiva e sinais e/ou sintomas presentes. Seis (28,5%) apresentavam os 3 parâmetros alterados (clínica, RxT e PT) e nenhum apenas um parâmetro (Figura 7).

Dos 165 não doentes, 73 (44,2%) apresentavam pelo menos algum sinal ou sintoma, 13 (7,9%) alteração da RxT e 136 (82,5%) PT positiva. Seis (3,6%) apresentavam algum sinal e/ou sintoma e RxT alterada. Dez (7,4%) PT positiva e RxT alterada e 51 (30,9%) PT positiva e sinais e/ou sintomas. Três (1,8%)

apresentavam os 3 parâmetros alterados, 19 (11,5%) apenas sinais e/ou sintomas e 78 (47,3%) apenas PT positiva. Sete (4,2%) não apresentavam nenhum dos 3 parâmetros alterados (Figura 8).

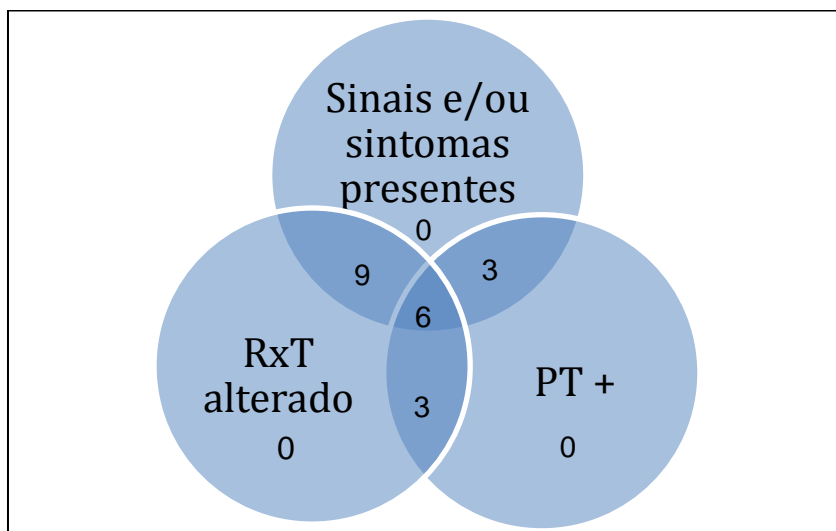


FIGURA 7 – DIAGRAMA DE EÜLLER – SINAIS E/OU SINTOMAS, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E PROVA TUBERCULÍNICA ALTERADOS NO GRUPO TB, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

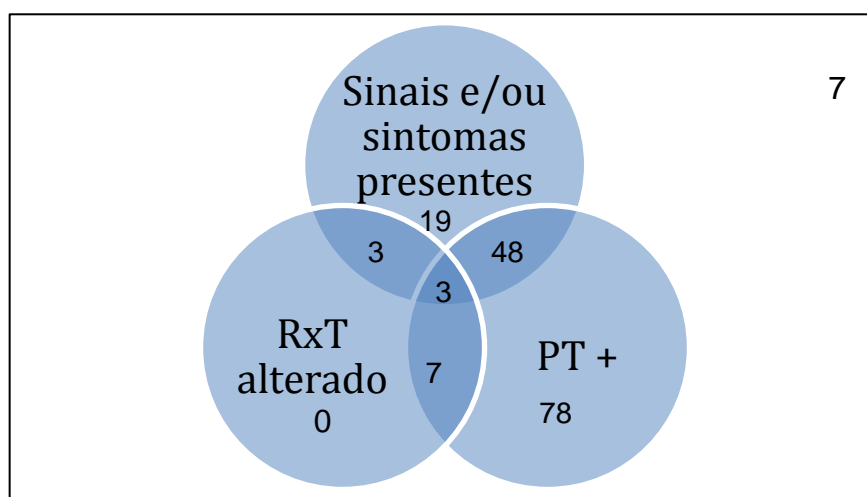


FIGURA 8 – DIAGRAMA DE EÜLLER – SINAIS E/OU SINTOMAS, RADIOGRAFIA DE TÓRAX E PROVA TUBERCULÍNICA ALTERADA NO GRUPO NTB, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

Em relação à concordância dos principais dados analisados nos 21 doentes, 3 (14,3%) não apresentavam nenhum sinal ou sintoma mas apresentavam RxT alterado e PT positiva, 3 (14,3%) apresentavam RxT normal com PT positiva e algum sinal e/ou sintoma e 8 (38,1%) a PT negativa, porém com RxT alterada e algum sinal e/ou sintoma. Nenhum doente apresentou ausência de todos ou de dois dos parâmetros estudados (Figura 9).

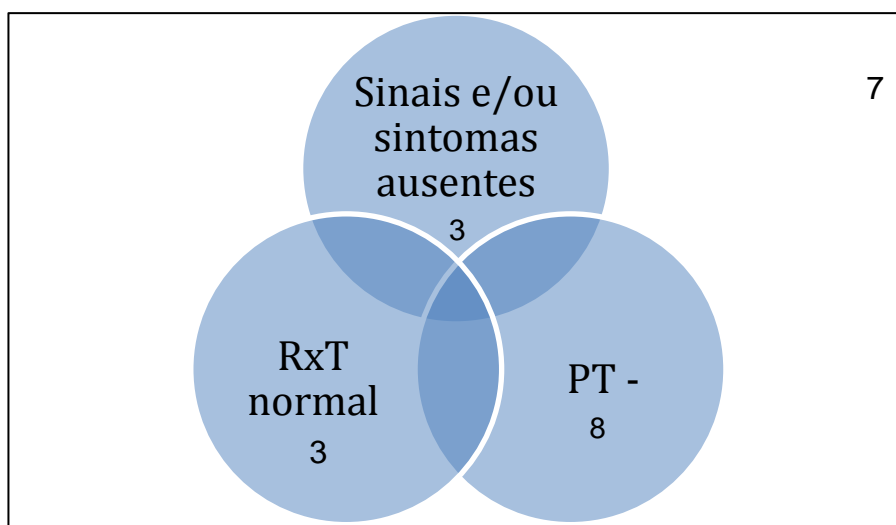


FIGURA 9 – DIAGRAMA DE EÜLLER – AUSÊNCIA DE SINAIS E/OU SINTOMAS, RADIOGRAFIA DE TÓRAX NORAMAL E PROVA TUBERCULÍNICA NEGATIVA NO GRUPO TB, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

Nos 165 não doentes, em relação à concordância na ausência dos principais dados analisados, 92 (55,8%) não apresentavam nenhum sinal ou sintoma, mas destes, 7 (4,2%) apresentavam RxT alterada e PT positiva, 152 (92,1%) apresentavam RxT normal e destes 48 (29,1%) com PT positiva e algum sinal e/ou sintoma, 29 (17,6%) com a PT negativa, porém (1,8%) 3 com RxT alterada e algum sinal e/ou sintoma. Sete (4,2%) apresentavam, concomitantemente, ausência de todos parâmetros estudados (Figura 10).

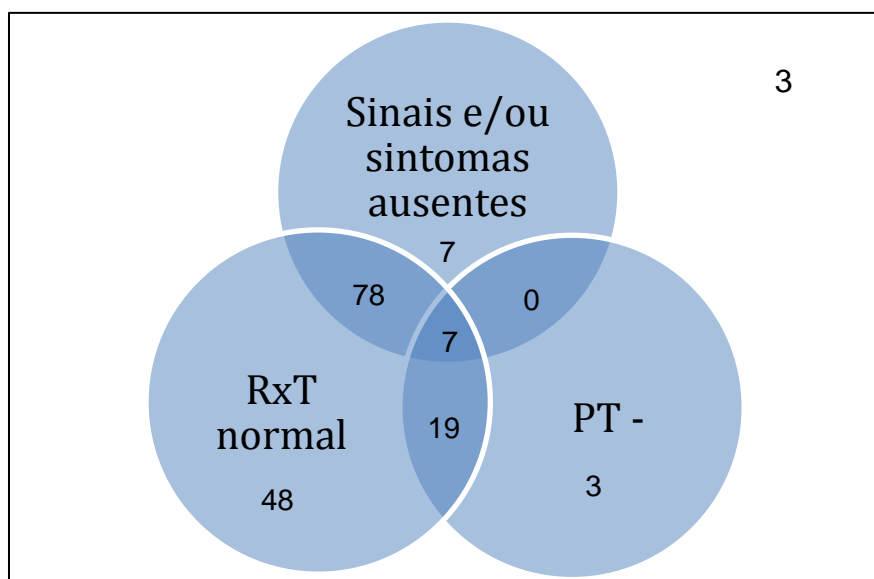


FIGURA 10 – DIAGRAMA DE EÜLLER – AUSÊNCIA DE SINAIS E/OU SINTOMAS, RADIOGRAFIA DE TÓRAX NORMAL E PROVA TUBERCULÍNICA NEGATIVA NO GRUPO NTB, HC – UFPR, 2005-1010

FONTE: O autor (2015)

4.8 CO-NEGATIVIDADE E CO-POSITIVIDADE DOS TESTES DIAGNÓSTICOS PARA TUBERCULOSE NA INFÂNCIA

A avaliação da co-negatividade e co-positividade demonstra o quanto um teste concorda com o outro, quando positivos e quando negativos, respectivamente. Esta análise foi feita para a PT com a presença de história de contato com tuberculose e com a presença de clínica e RxT, descritas nas Tabelas 17 e 18. A concordância entre PT e história epidemiológica foi substancial, enquanto presença de queixa e RxT foi moderada.

TABELA 17 – CO-POSITIVIDADE E NEGATIVIDADE ENTRE A PROVA TUBERCULÍNICA E A HISTÓRIA DE CONTATO COM TUBERCULOSE NOS PACIENTES ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

CONCORDÂNCIA	HISTÓRIA DE CONTATO		
PROVA TUBERCULÍNICA	Presente	Ausente	Total
Reatora	130 (74,3%)	10 (5,7%)	140 (80,0%)
Não reatora	29 (16,6%)	6 (3,4%)	35 (20,0%)
Total	159 (90,9%)	16 (9,1%)	175 (100,0%)

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Coeficiente de *Kappa* = 0,78

TABELA 18 – CO-POSITIVIDADE E NEGATIVIDADE ENTRE A PRESENÇA DE QUEIXAS E ALTERAÇÃO RADIOLÓGICA NOS PACIENTES ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

CONCORDÂNCIA	ALTERAÇÃO RADIOLÓGICA		
PRESENÇA DE QUEIXAS	Alterado	Normal	Total
Presente	21 (11,3%)	70 (37,6%)	91 (48,9%)
Ausente	10 (5,4%)	85 (45,7%)	95 (51,1%)
Total	31 (16,7%)	155 (83,3%)	186 (100,0%)

FONTE: O autor (2015)

NOTA: Coeficiente de *Kappa* = 0,57

4.9 ANÁLISE MULTIVARIADA DOS TESTES DIAGNÓSTICOS COMO PREDITORES DO DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSE

Na análise multivariada, considerando como variável dependente a doença e como variáveis independentes os sintomas, observou-se que tosse, sudorese e anorexia foram os testes selecionados, de forma combinada, como mais importantes na predição do diagnóstico com classificação correta dos casos em 88,7% ($p = 0,006$). Na Tabela 19 encontram-se as análises referentes aos testes avaliados de forma isolada.

TABELA 19 – ANÁLISE MULTIVARIADA: VARIÁVEL DEPENDENTE: DOENÇA, VARIÁVEIS INDEPENDENTES: SINTOMAS NOS PACIENTES ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

VARIÁVEIS	OR (IC 95%)	p
Tosse	2,75 (0,83 – 9,10)	0,05
Sudorese	2,17 (0,68 – 6,85)	0,09
Perda de peso	1,00 (0,95 – 1,05)	0,85
Febre	1,40 (0,39 – 5,03)	0,60
Anorexia	1,80 (0,46 – 7,09)	0,11
Adinamia	1,81 (0,34 – 9,68)	0,48

FONTE: O autor (2015)

No modelo considerando como variável dependente a doença e como variáveis independentes os exames físico e complementares, observou-se que a RxT foi selecionada como variável preditora independente para o diagnóstico ($p < 0,001$) (Tabela 20).

TABELA 19 – ANALÍSE MULTIVARIADA: VARIÁVEL DEPENDENTE: DOENÇA, VARIÁVEIS INDEPENDENTES: EXAMES NOS PACIENTES ESTUDADOS, HC – UFPR, 2005-1010

VARIÁVEIS	OR	p
Ausculata pulmonar	0,22 (0,01 – 2,62)	0,23
Radiografia de tórax	72,6 (9,26 – 569,80)	< 0,001
Prova tuberculínica	1,64 (0,15 – 17,47)	0,68
Hemograma	1,16 (0,14 – 9,21)	0,88
VHS	1,10 (0,09 – 12,91)	0,93

FONTE: O autor (2015)

5 DISCUSSÃO

O ambulatório de tuberculose infantil do HC – UFPR, foi criado em janeiro de 2005, por uma demanda dos gestores da Secretaria Municipal de Saúde de Curitiba, com o entendimento da importância deste serviço, devido à dificuldade no diagnóstico da tuberculose nesta faixa etária. O serviço é a única referência de Curitiba e região metropolitana para atendimento de crianças com suspeita de tuberculose ou casos duvidosos sobre indicação ou eventos adversos do tratamento da ILTB. Existem outros serviços nos quais essas crianças podem ser acompanhadas, mas prioritariamente são encaminhadas para o HC – UFPR.

Em 2006, com a publicação da estratégia *Stop TB* e inclusão dos grupos de alto risco (como HIV, refugiados, privados de liberdade e crianças) esse tema passou a ter mais importância e constar entre as metas dos programas de saúde (RAVIGLIONE, 2007). Em 2008, o presente estudo foi iniciado com o objetivo de avaliar a experiência deste ambulatório de referência e tentar encontrar os métodos diagnósticos mais efetivos, uma vez que não existe um padrão ouro estabelecido, de baixo custo e/ou rápida execução. Este estudo é um dos poucos na literatura que avaliou de forma sistemática as principais ferramentas utilizadas rotineiramente no diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças.

O cenário desta pesquisa foi de uma rotina ambulatorial, com crianças encaminhadas para avaliação por história clínica e/ou epidemiológica de tuberculose, numa região considerada de baixa prevalência, porém em um país de alta carga da doença.

O objetivo principal deste estudo era estabelecer o teste de melhor AC para o diagnóstico da tuberculose na infância. À luz dos conhecimentos atuais, não existe o teste ideal, que apresente 100% de S e E, bem como não existe um consenso de quais valores representariam um bom teste. Os cortes de S e E, para se considerar um bom teste, devem ser definidos baseados nas características da doença envolvida (NEVES *et al.*, 2003). Pelas características da tuberculose na infância: doença de baixa transmissibilidade, curável, de elevada morbimortalidade (quando não tratada) e com poucos eventos adversos secundários ao tratamento, os seus testes diagnósticos preferencialmente devem ser de alta S, podendo ter uma E menor, com uma boa AC. Sendo então mais importante a ausência de falsos negativos do que a

presença de falsos positivos (MISADOR, 2008). Desta forma, neste estudo priorizou-se testes com melhor sensibilidade, sendo considerados valores adequados os acima de 60%, pois se equipararia ao valor da S da baciloscopia no adulto (BRASIL, 2011).

Os cálculos de S e E são mais úteis na avaliação inicial de um novo teste, pois não são influenciados pela prevalência da doença, podem ser utilizados em diferentes populações e são capazes de comparar o potencial diagnóstico dos diferentes testes. Porém para prática clínica diária, os cálculos mais adequados para o médico são VPP e VPN, uma vez que estes cálculos informam a probabilidade do indivíduo ser doente quando o teste é positivo (VPP) ou a probabilidade de ser saudável, caso seja negativo (VPN). Estes cálculos, além de possuírem informações sobre o poder do teste (S e E), são dependentes da prevalência da doença na região (DEEKS, 1999).

Vale ressaltar que habitualmente prevalências populacionais são calculadas para cada 100.000 habitantes e como são comumente valores numéricos baixos, se utilizarmos esses valores para calcular os VPP e VPN, o VPP seria sempre zero e o VPN sempre 100%. Sendo assim, esses valores são interessantes para análise clínica em populações específicas, como é o caso deste estudo: população de crianças atendidas por suspeita de tuberculose. Baseado nisto, o presente estudo calculou VPP e VPN, com a prevalência do grupo estudado e atribuiu-se algumas prevalências aleatórias para ilustrar a importância dos testes diagnósticos em populações diferentes. Ou seja, quando existe uma maior prevalência da doença na região, têm-se VPP maiores e VPN menores, sendo inversamente proporcional quando apresentam-se valores menores de prevalência, diminui-se o VPP e aumenta o VPN. Contudo destaca-se que a reprodução para outras populações, dos VPP e VPN calculados nesta amostra, deve ser vista com cautela, uma vez que este estudo foi realizado nas rotinas de um serviço de referência, sistematizado para o atendimento da tuberculose infantil, com características específicas desta população.

Existe uma subnotificação dos dados pediátricos nos sistemas de notificações em todo o mundo (WHO, 2013), o que dificulta a comparação de dados epidemiológicos com a literatura, ficando esta restrita à estudos locais ou a estimativas. Desta forma, alguns achados neste estudo não foram passíveis de comparação com a literatura.

Como era de se esperar nesta casuística, devido ao fato do ambulatório ser referência da demanda da cidade, a procedência da população estudada foi em sua grande maioria de Curitiba e região metropolitana.

Estima-se que em países de alta incidência, como o Brasil, a ocorrência de tuberculose em menores de 15 anos seja superior a 10% (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012); porém, de acordo com os dados reportados pelo MS do Brasil em 2013, o país notificou apenas 3,2% dos seus casos em crianças e Curitiba apenas 1,9% (BRASIL, 2014b). A prevalência de tuberculose em Curitiba na faixa de 0 a 14 anos, no ano de 2012, foi de 1,2/100.000, enquanto a do Paraná foi de 1,9/100.000 e a do Brasil foi de 5,6/100.000 (BRASIL, 2014b). Nesta casuística, de acordo com o padrão ouro utilizado (avaliação dos *experts*), 11,3% dos casos analisados foram considerados como doentes. Em estudos com características semelhantes, realizados no Brasil, os quais seguiram pacientes suspeitos de tuberculose e avaliaram critérios diagnósticos, as prevalências encontradas foram superiores à do presente estudo, de 26,6% (CARREIRA; SANT'ANNA, 2000) e 49,0% (PEDROZO *et al.*, 2010). Provavelmente essa maior prevalência se deva ao fato destes estudos terem sido realizados no Rio de Janeiro, que apresenta uma das maiores prevalência de tuberculose na criança no Brasil (Quadro 1).

Comparando-se as características sociodemográficas dos grupos doentes (tuberculose pulmonar) e não doentes (pacientes infectados ou não) elas foram homogêneas.

Não houve diferença na prevalência dos casos em relação ao sexo, em conformidade com o descrito na literatura (SANT'ANNA *et al.*, 2004). Para os adultos existe um claro predomínio de tuberculose no gênero masculino, porém para as crianças esse dados não é bem estabelecido (KLIEGMAN *et al.*, 2011).

A mediana de idade foi próxima dos 6 anos, com número de casos distribuídos de forma semelhante entre todas as idades, diferentemente do que é descrito na literatura, onde se encontra picos nas faixas etárias menores de cinco anos (especificamente com predomínio abaixo de um ano) e um novo pico nos adolescentes (MARAIIS *et al.*, 2004).

Apesar da cor preta ser considerada um fator de risco para tuberculose, na casuística apresentada, a mais encontrada foi branca, provavelmente por esta ser a cor mais prevalente na região estudada. Segundo dados do Censo 2010, em

Curitiba 78,9% da população é branca, enquanto apenas 2,9% são negros (IBGE; MARAIS *et al.*, 2004; IBGE, 2010; KLIEGMAN *et al.*, 2011).

Não existe unanimidade sobre as definições de linhas de pobreza ou de miséria. O critério atual utilizado pelo governo federal, para linha de pobreza, é o rendimento familiar *per capita* de até meio salário mínimo, enquanto a linha de miséria é um rendimento de até um quarto de salário mínimo. Já o Banco Mundial, considera a faixa de US\$ 1 dólar por dia por pessoa, como linha de miséria e de US\$ 2 dólares por dia por pessoa, como linha de pobreza (LOUREIRO; SULIANO, 1999). Nessa casuística a mediana da renda/pessoa foi em torno de meio salário mínimo, caracterizando, pelo critério do Brasil, linha de pobreza, similar em ambos os grupos. Este achado era de se esperar visto ser a realidade de uma população sob risco de desenvolvimento da tuberculose (WAALER, 2002). Comparando com os dados do censo de Curitiba 2010, 30,7% da nossa população acima de 10 anos referiu renda de até meio salário mínimo ou menos. Os determinantes sociais da tuberculose são muito discutidos na literatura. Ximenes *et al.* (2009), estudando tuberculose e seus determinantes sociais numa grande população do Recife (1452 casos e 5808 controles) concluíram que existem características tanto sociais como individuais que levam a um risco de desenvolvimento da tuberculose, porém esses efeitos são independentes e não interagem, referindo que é melhor ser rico em uma área pobre, que pobre em uma área rica. No presente estudo, foi encontrado uma mediana de um morador por cômodo no domicílio, com cinco moradores por casa. Em Curitiba, 8,5% da população refere 5 moradores por casa, não estando descrito nesta referência a relação por cômodos (IBGE, 2010). Conclui-se que a população estudada era pobre, porém não vivia em “cortiços”.

Entre outros fatores de risco para a tuberculose na infância, a história epidemiológica é fundamental, principalmente em países de baixa carga da doença (MARAIIS *et al.*, 2004; RIGOUTS, 2009). Trabalhos da década de 1960 já descreviam um risco de infecção de 64% em crianças contatos de adultos com tuberculose, com 48% desses casos sendo de contatos intradomiciliares (HSU, 1963). Esses achados se perpetuam com o passar dos anos, como o demonstrado em um estudo na Bahia, publicado em 2003, que também encontrou 63,9% dos doentes com história positiva de contato com tuberculose (FRANCO *et al.*, 2003). Neste estudo o contato, quando presente, ocorreu na maioria (70,0%) com casos intradomiciliares e sendo os pais (27,7%) os principais focos de infecção, seguidos

dos avós (22,2%). Apenas três (15%) dos doentes não apresentavam história de contato com caso tuberculoso, entre estes duas das crianças eram maiores de cinco anos. Geralmente a ausência de contato ocorre em locais de alta incidência e principalmente em crianças maiores (FRANCO *et al.*, 2003).

No grupo TB as crianças foram expostas a múltiplos contatos ($p = 0,02$), o que pode ter levado a uma maior carga de exposição levando ao adoecimento. Sant'Anna *et al.* (2004) descreveram em um estudo em Salvador, um risco 19 vezes maior de adoecimento na presença da história de contato próximo com um adulto tuberculoso.

A vigilância ativa da tuberculose entre os contatos foi muito presente nesta casuística, uma vez que apenas 9,7% dos casos foram referendados ao serviço pela presença de sintomas, enquanto os demais apresentavam sempre história de contato, independente da presença ou não de sintomas.

A presença de infecção tuberculosa pode ser confirmada pela PT reatora. Neste estudo, 80% dos casos apresentavam este achado. Estudos mostram que 30 a 50% dos contatos domiciliares do caso índice apresentam a PT positiva (HSU, 1963). A positividade deste exame varia nos diversos estudos, devido à variedade de fatores que podem influenciar seu resultado (HERTTING; SHINGADIA, 2014). Como exemplo da variabilidade dos resultados da PT, estudos em regiões de maior prevalência da tuberculose apresentaram uma menor positividade: num estudo de contatos no Peru, a positividade foi de 50% (SALAZAR *et al.*, 2001), na África do Sul de 54% (KRUK *et al.*, 2008), enquanto em estudo brasileiro foi de 74% (SANT'ANNA *et al.*, 2004).

Por outro lado, a não reatividade deste teste não exclui o diagnóstico, o que representa uma outra dificuldade para valorização da PT no diagnóstico da tuberculose. Neste estudo 42,9% dos doentes apresentavam PT não reatora, valor mais alto que em estudo realizado em adultos com 25% de anergia (NASH; DOUGLASS, 1980), porém similar ao de crianças, com 38,8% (SALAZAR *et al.*, 2001).

Um achado interessante em relação à PT, foi a mensuração dos seus valores significativamente superiores entre os doentes. Similar a outro estudo brasileiro, com 82,7% dos casos com reações maiores que 15mm (FRANCO *et al.*, 2003). Esse achado não tem a causa bem estabelecida na literatura, provavelmente ocorreu por um tempo de infecção menor nesta população, ou seja, como a

evolução para doença ocorre principalmente nos primeiros meses após infecção, a memória imunológica está mais recente, conseguindo gerar diâmetros maiores de endureção nesses pacientes. Inicialmente, neste estudo, havia-se tentado mensurar o tempo de contato e período de exposição, mas não foi possível pela dificuldade de resposta adequada por parte dos responsáveis a esse questionamento, que não conseguiam definir a época de início de sintomas do caso índice.

O quadro clínico da criança é descrito como variável e pouco específico, o que muitas vezes dificulta a suspeição diagnóstica (NEWTON *et al.*, 2008), o que pôde ser confirmado neste trabalho: apenas 30,4% dos casos encaminhados como sintomas sugestivos de doença foram considerados pelo pesquisador como tal. Muitos necessitaram de mais de uma avaliação para definição em relação à presença ou não de sintomas sugestivos de doença ou exames alterados. Quarenta e seis por cento das crianças que apresentavam queixas utilizaram terapia empírica para outras doenças (asma, rinite, sinusite, pneumonia, antiparasitário ou sintomáticos) e destes, 66,7% apresentaram melhora clínica do quadro, sendo a menor resolatividade no grupo TB, dado este estatisticamente significativo. A conduta de se prescrever antibioticoterapia de primeira linha como forma de triagem é amplamente recomendada, porém é questionada por alguns autores, devido ao fato de que, em alguns estudos em adultos, pacientes comprovadamente com tuberculose apresentaram uma melhora clínica inicial com uso de antibiótico e esta conduta pode ter retardado o diagnóstico e o tratamento adequado do paciente (WILKINSON *et al.*, 1997; O'BRIEN; TALBOT, 2003). A resolução total dos sintomas parece não ocorrer em crianças (MARAIS *et al.*, 2005a). Desta forma, após terapia de primeira linha, caso o paciente apresente melhora clínica, deve-se acompanhá-lo procurando recidiva dos sintomas ou manutenção da alteração radiológica, para evitar atrasos no diagnóstico da tuberculose.

Vários autores descrevem que muitos casos de tuberculose primária podem ser assintomáticos, autolimitados, permanecer despercebidos ou ser acidentalmente descobertos em fases mais tardias (MARAIS *et al.*, 2004; NEWTON, SANDRA *et al.*, 2008). Neste estudo, 14,3% dos doentes eram assintomáticos. A sintomatologia, quando presente, mais frequente foi a presença de tosse, seguido por perda de peso, sudorese e febre, porém a presença de qualquer dos sintomas foi estatisticamente mais presente no grupo dos doentes. A frequência do aparecimento de sintomas é variável nos diversos estudos. Num estudo retrospectivo (FRANCO *et*

al., 2003), de 11 anos de acompanhamento de casos atendidos em Salvador, apenas 4,7% eram assintomáticos, o sintoma mais frequente também foi a tosse em 76%, a queixa de perda de peso foi similar em 53,1%, porém a febre foi mais frequente ocorrendo em 73,1%, enquanto no presente estudo foi de 42,9%. Comparativamente como num estudo dinamarquês, em cinco anos de observação, apenas aproximadamente 30% dos casos apresentavam tosse e perda de peso e pouco menos de 50% apresentavam febre (RAHMAN *et al.*, 2012). Salazar *et al.* (2001) ao discutir a diferença de sintomatologia encontrada no seu estudo com outras publicações, referem que quando os casos são identificados durante *screening* de contatos tendem a ser menos sintomáticos. De um modo geral os sintomas descritos como mais sugestivos de tuberculose são: tosse, perda de peso e febre (MARAIS *et al.*, 2005b; RIGOUTS, 2009; RAHMAN *et al.*, 2012). Fica claro assim, que muitas vezes os sintomas podem estar ausentes, e quando presentes, devem ser avaliados com cautela. Comumente mais de uma consulta é necessária para definir a persistência e não melhora dos sintomas ou avaliação após testes terapêuticos para os diagnósticos diferenciais. Essa afirmação também foi descrita por Marais *et al.* (2005b) em estudo prospectivo com crianças, em região de alta incidência de tuberculose, avaliadas por tosse há mais de duas semanas, sem melhora com antibioticoterapia de primeira linha.

Frequentemente também existe a necessidade de repetição dos exames complementares. Neste estudo, 28,5% dos casos que apresentavam RxT com laudo alterado, tiveram esse exame repetido e em 41,5% resultaram em laudos normais. Em 23,2% houve necessidade de repetição da PT, apresentando viragem em 14% dos casos, reforçando a orientação do MS de repetição da PT, quando negativa (BRASIL, 2011).

Neste trabalho, as crianças do grupo TB internaram estatisticamente mais que as do grupo NTB, porém isso se deve a um viés de conduta, pois os casos sintomáticos eram internados para coleta de lavado gástrico e não por uma maior gravidade dos casos.

Marais e colaboradores (2004) publicaram um revisão sobre a história natural da tuberculose pulmonar em crianças na era pré-quimioterapia específica para esta enfermidade e referiram que, nesta faixa etária, esta doença não deveria ser vista como uma entidade única; os sinais, sintomas, história epidemiológica e exames complementares, deveriam ser interpretados diferentemente de acordo com

a faixa etária da criança, imunidade do hospedeiro e a incidência da tuberculose na região. Inclusive, alguns autores relatam que na faixa etária de 5 a 10 a doença se apresentaria de forma mais assintomática (HERTTING; SHINGADIA, 2014). Porém, na presente casuística não foi observada relação de presença ou não de sinais e/ou sintomas por faixa etária (maiores e menores de dois ou cinco anos). O que foi percebido é uma maior probabilidade da presença de sintomas com o aumento da idade, nos maiores de 8 anos todos apresentavam sinais e/ou sintomas. Esse achado é compatível com outros estudos que descrevem que grande parte dos adolescentes com tuberculose apresentam sintomas (HERTTING; SHINGADIA, 2014).

Uma comparação dos dados em relação à imunodeficiência não foi possível pois na amostra estudada apenas dois pacientes eram HIV positivos (ambos apresentaram tuberculose). Apesar do baixo número, este valor representa uma coinfeção TB-HIV de 11%. Ressalta-se que esta taxa possa não ser a real, pois 38,2% dos pacientes não realizaram o exame anti-HIV. Estudo realizado no Rio de Janeiro, com casos em menores de 15 anos de 1995 a 1999, apresentou uma taxa de coinfeção no período de 6%. O percentual de coinfeção apresentava um aumento progressivo no decorrer dos anos, no último ano a taxa era de 12% e se considerassem só as crianças que realizaram a sorologia a taxa subiria para 30% (ALVES *et al.*, 2003).

Neste estudo a escolha do padrão ouro para diagnóstico dos casos, foi realizada por um painel de *experts*, o que é inovador na literatura. Em 2012 um grupo de pesquisadores na área se reuniram para formular padrões clínicos epidemiológicos em tuberculose (CUEVAS *et al.*, 2012; GRAHAM *et al.*, 2012). Nestas referências, eles procuraram padronizar todos os conceitos utilizados, como o que seria uma criança sintomática, quando considerar uma PT reatora ou RxT alterada, dentre outros. Em relação à RxT, sugerem um painel de *experts*, para definir o laudo final do exame, porém, não para o diagnóstico final dos casos. Esses estudos estabeleceram os parâmetros com os quais pode-se definir se o caso é confirmado, provável, possível, improvável ou excluído de tuberculose. Considerando que na grande maioria dos casos de tuberculose infantil, o diagnóstico é feito apenas com critérios clínicos epidemiológicos, estudos com este método permitem a inclusão de um maior número de casos, pela possibilidade de se avaliar crianças sem confirmação bacteriológica. Porém os testes diagnósticos em

avaliação são utilizados pelos *experts* para ajudar na definição diagnóstica, ou seja, de alguma forma fazem parte do padrão ouro, o que pode interferir nos resultados encontrados.

A concordância de diagnósticos do pesquisador em relação ao padrão ouro ocorreu em 94,1% dos casos, considerada quase perfeita (Coeficiente de *Kappa* = 0,85). As discordâncias nos diagnósticos quando ocorreram foram, em alguns casos, por mudanças das diretrizes do MS em relação aos cortes para considerar a PT reatora entre o período da condução do estudo e a avaliação dos *experts*. Em um caso, a discordância foi pelo pesquisador considerar um paciente como IL enquanto os *experts* consideram como paciente não infectado, era uma criança contato de tuberculose, a qual realizou uma segunda aplicação da BCG (por não apresentar pega vacinal) e evoluiu com pápula maior de 5mm em 48h e apresentava uma PT não reatora previamente ao BCG. Os demais casos de discordância se deram em crianças sintomáticas, independente da PT e com RxT normal, os quais o pesquisador considerou como doença enquanto os *experts* como IL ou não infectado (na dependência da PT). As principais diferenças nesses diagnósticos finais se deram pela ausência da RxT alterada em crianças com queixa clínica, dificultando a conduta; nestes casos muitas vezes existe indicação de exames mais sensíveis como a TAC (GARRIDO *et al.*, 2012). Contudo, em situações como estas é difícil protocolar condutas. A condução depende da clínica, padrão social, entendimento e ansiedade dos pais, doenças de base associadas, experiência do médico assistente e da possibilidade da realização de exames mais invasivos como a TAC. É importante destacar que o entendimento para o *expert* na hora da avaliação, enquanto padrão ouro para um trabalho científico, deve ter um rigor maior, diferente da conduta clínica. Neste estudo não foi realizado TAC de tórax nestes casos, pela impossibilidade do exame ou por não ter sido considerado necessário. Nesta casuística julgou-se necessário realizar TAC em apenas 5,4% dos casos e em 9 dos 10 casos realizados ela foi resolutive para o diagnóstico.

Alguns autores tentaram preconizar o uso rotineiro da TAC de tórax na investigação de crianças suspeitas de tuberculose, por este exame ser mais sensível. O que é corroborado por estudos como o realizado na Espanha, em 116 crianças abaixo de 4 anos, numa creche, após um caso de tuberculose bacilífera numa atendente do local. Nesse estudo houve uma discordância em 13 das 14 crianças, que apresentavam PT reatora e RxT normal com TAC alterada. Vale

ressaltar que a grande maioria era apenas linfonodomegalia e crianças assintomáticas (GARRIDO *et al.*, 2012). Questiona-se o uso rotineiro da TAC como exame diagnóstico, pela alta carga de radiação aos pacientes e riscos associados da anestesia. Apesar de se conseguir realizar TAC de tórax em crianças pequenas sem anestesia e com redução das doses de radiação, este exame deve ficar reservado para casos especiais, como pacientes com discordância clínica radiológica, imunossuprimidos ou RxT duvidosas. Porém, a dúvida maior é o quanto dessas alterações tomográficas deveriam ser realmente tratadas como tuberculose doença, se haveria resolução espontânea ou apenas com tratamento da infecção latente, sem necessidade de terapia com 3 ou 4 fármacos (BOMBARDA *et al.*, 2001; DONNELLY *et al.*, 2001; PENG *et al.*, 2011).

Neste estudo, a RxT foi o teste diagnóstico que isoladamente apresentou a melhor S, E e AC (85,7%, 91,1%, 91,4% - único teste isolado que apresentou AC acima de 90%), assim como na regressão logística multivariada, apresentou uma *odds ratio* de 72,6. Porém o VPP para este teste foi apenas de 54,4%. O interessante foi seu VPN de 98,1%. Na prática clínica a interpretação deste exame pode ser problemática. Há necessidade de uma boa qualidade das imagens e de um profissional capacitado para que o exame seja bem interpretado. Graham (2014), em um editorial, considera as alterações radiológicas de baixa E para países de alta carga, pelo grande número de pneumonias e pacientes HIV positivos e desnutridos, como também refere a baixa S para percepção da linfonodomegalia hilar ou mediastinal. Porém concluiu sua observação refletindo que poderia ser um grande avanço para o diagnóstico da tuberculose em crianças a existência de um exame de imagem que fosse seguro, de baixo custo, de uso fácil e acurado.

O tipo de sintomatologia presente na tuberculose na faixa etária pediátrica, juntamente com a sua intensidade é muito variável. Depende principalmente da época que ocorreu a infecção primária e para que tipo de doença esta progrediu. Por exemplo, no momento da infecção pulmonar os sintomas são similares a quadros virais e auto limitados, podendo ser visto o complexo primário na RxT. Este quadro na maioria das vezes não complica e apresenta resolução espontânea. Porém, na tuberculose pulmonar doença há sintomas bem marcados e outras alterações radiológicas adicionais ao complexo de Ghon estão presentes. Neste aspecto ocorre um amplo espectro de apresentações, desde doença linfonodal, a miliar e pleural e consequentemente com as várias manifestações clínicas (MARAIS *et al.*, 2004).

Este estudo tentou estabelecer qual seria a apresentação clínica que mais ajudaria no diagnóstico. Avaliando-se as performances da sintomatologia de forma isolada, o sintoma que apresentou melhor S foi a presença de tosse (76,2%), semelhante a descrita num estudo em região de alta prevalência da doença, onde foi avaliado crianças com tosse persistente, sem melhora com antibioticoterapia, com uma S de 81,3% (MARAIIS *et al.*, 2005b). Porém para este mesmo sintoma, no presente estudo, o VPP foi de apenas 19,5%. Ou seja, deve-se ficar atento a todos pacientes que tosse, porém a maioria dos quadros de tosse, na região estudada, não são doença tuberculosa; e menos provável ainda em regiões com prevalência menor de tuberculose.

A característica da tosse, se produtiva ou seca, e seu tempo de aparecimento foi analisado, porém este é um sintoma, apesar de objetivo, de percepção e valorização muito diferente de acordo com cultura e percepção individual, dado este já relatado de longa data em adultos (BANERJI; ANDERSEN, 1963; NGADAYA *et al.*, 2009). A mediana do tempo de tosse foi estatisticamente maior no grupo NTB (60 *versus* 21 dias), o que é um achado interessante. Crianças com tuberculose têm tosse crônica, porém é possível que pela presença de outros fatores associados à esta clínica, os quadros de tosse não são tão arrastados pela procura médica e intervenção terapêutica serem mais precoces em comparação quadros inespecíficos de crianças sem tuberculose. A presença de alteração na ausculta pulmonar, durante a avaliação clínica, apresentou uma baixa S, como também um baixo VPP, porém um VPN de 92,1%. Assim pelos achados deste estudo deve-se valorizar mais, para o diagnóstico de tuberculose, quadros de tosse crônica, porém não muito longa; por outro lado a ausência de ausculta pulmonar, não sugere o diagnóstico.

A febre, que é descrita como um dos sintomas mais frequentes (MARAIIS *et al.*, 2005b; RIGOUTS, 2009; RAHMAN *et al.*, 2012), nesse estudo apareceu em frequência menor, como já comentado. Não apresentando boa sensibilidade, nem sozinha nem em associações.

A associação do estado nutricional como fator de risco para tuberculose é muito relatado na literatura (MARAIIS *et al.*, 2006; WHO, 2006; NEWTON *et al.*, 2008). A queixa de perda de peso foi estatisticamente mais encontrada no grupo TB, porém a S tanto da perda de peso, como da desnutrição nesta amostra foi baixa,

como também seus VPP, provavelmente pela baixa frequência desse achado na população de referência ao estudo como um todo.

A presença de pelo menos um sinal ou sintoma, independente de qual, apresentou uma S de 85,7% e de 3 ou mais, de 61,2%. Assim na suspeita de tuberculose pulmonar deve-se sempre valorizar a presença de sintomatologia clínica. No modelo de regressão logística os sintomas associados mais importantes para predição do diagnóstico foram tosse, sudorese e anorexia, com classificação correta dos casos em 88,7%. No estudo de Marais *et al.*, em 2005, eles encontraram apenas a perda de peso como fator importante, sugerindo que a combinação de sintomas deva ser mais importante que a presença dele isoladamente (MARAIS *et al.*, 2005b). Outro estudo do mesmo autor, na África do Sul, com a combinação de tosse persistente, perda de peso e fadiga, apresentou um S de 62,6%, com um VPP de 83,6% (MARAIS *et al.*, 2006). Os sintomas que são considerados como a tríade clássica: tosse, anorexia e perda de peso (Hertting and Shingadia, 2014), apesar da baixa S (14,3%), foram os que em conjunto, no presente estudo, apresentaram o melhor VPP (59,5%).

Em relação ao HMG, o achado deste estudo, confirmou sua pouca utilidade como ferramenta diagnóstica para tuberculose com uma baixa S e VPP, conforme já descrito na literatura (FARGA; CAMINERO, 2011). Apresentou um VPN alto com boa AC, pois a maioria da população estudada não era doente e apresentava este exame normal.

Quanto ao VHS, desde de 2000, estudos já questionavam o seu valor (AL-MARRI; KIRKPATRICK, 2000). Nesta casuística, o VHS foi significativamente mais alterado no grupo TB, com uma S boa (60%) e uma AC de 77,4%, porém quando avaliado o VPP, este era baixo (27,8%). Desta forma, na prática, quando um paciente apresenta VHS alterado, numa região com a prevalência similar a da região estudada (11%) a chance de ser tuberculose é de aproximadamente 30%, e se estiver em uma região com uma prevalência menor, esse valor é ainda menor. Por exemplo, para a prevalência de 1% a chance de ser doente seria de 3%. Na análise em conjunto com outros testes a presença do VHS não interferiu nos valores de S, E, AC, VPP e VPN.

Os exames microbiológicos, apresentaram uma S baixa, como na maioria dos estudos (STARKE; TAYLOR-WATTS, 1989; SCHAAF *et al.*, 1995; MARAIS *et al.*, 2005b), pela própria condição paucibacilar da doença. Porém, como nesse

estudo todos os casos com baciloscopia e/ou cultura positiva eram doentes, a E foi de 100%. O que fez com que o VPN do exame fosse muito alto. Esse achado deve ser avaliado com muita cautela pois, quando os exames microbiológicos fossem negativos, praticamente excluiria a doença, o que sabe-se não ser verdade. Em regiões de recursos limitados pode-se prescindir destes exames, mas sempre que possível deve ser coletado e toda vez que houver espécime clínica, esta deve ser enviada para cultura (WHO, 2006). Uma dúvida que ainda persiste é na coleta de cultura para crianças assintomáticas, principalmente com RxT normal. A positividade deste exame pode fazer parte da evolução natural da tuberculose no período de infecção, e não necessariamente indicar necessidade de terapia com esquema completo e sim apenas o tratamento preventivo (ERKENS *et al.*, 2010; HAMZAOU *et al.*, 2014).

Em relação à avaliação da S para a história epidemiológica e a PT, ela foi superior para história epidemiológica (presença de contato com paciente tuberculoso) em relação à PT reatora (85,7% *versus* 60%). Como ambos os testes servem para confirmar a infecção tuberculosa, independentemente se ativa ou latente, o VPP de ambos para predizer doença foi baixo, como era esperado. O VPN de ambos os testes foi em torno de 80%, reforçando a importância da história epidemiológica e/ou PT positiva na investigação da tuberculose na criança. Convém lembrar porém, que sua ausência não exclui o diagnóstico. Em estudo brasileiro (SANT'ANNA *et al.*, 2006) a história de contato apresentou uma *odds ratio* de 10,7 e a PT reatora de 8,2 para associação com tuberculose.

A combinação de variáveis de forma aleatória se mostrou como um bom teste diagnóstico. Em relação a S, as combinações que envolviam apenas a presença de queixas com epidemiologia positiva foram adequadas (71,4%), porém com a AC não muito boa, de 62,9%. Quando se incluía a RxT alterada, caía a S para 60,0%, porém aumentava a AC para 95,1% (melhor valor de AC desta casuística). Em relação aos VPP, a combinação que se mostrou muito efetiva (100%) foi a associação de queixa, PT, epidemiologia e RxT sugestivos, com ou sem VHS alterado. Em estudo realizado com crianças contato de tuberculose no Peru, a presença de tosse por mais de 2 semanas, febre e PT ≥ 10 mm apresentou um VPP de 73%, considerando que a prevalência de tuberculose no grupo estudado era de 77,8% (SALAZAR *et al.*, 2001).

Quando se analisou as combinações dos diversos testes estruturados na forma dos escores padronizados do MS, do MS modificado pelo autor e o da IUATLD (I e S) encontrou-se as seguintes performances: para MS e MS modificado, foram praticamente iguais, uma excelente S de 95,2%, para o corte de 30 pontos e uma S um pouco menor para 40 pontos, porém, em ambos os cortes uma AC de mais de 90%. Enquanto para os escores da IUATLD a S foi muito baixa. Para todos os escores, os VPP foram menores. O melhor valor foi encontrado no escore MS 40 (74,5%). Para o VPN, todos apresentaram valores maiores de 90%. Desta forma serviriam como bons testes diagnósticos como triagem (altas S e VPN).

Este estudo reafirmou o bom desempenho do escore do MS, que é um dos mais bem validados mundialmente (PEARCE *et al.*, 2012). O único estudo que mostrou uma perda de diagnóstico em 33% dos casos, quando usado o escore do MS, foi um estudo realizado no norte do Brasil, em região de alta carga. Neste estudo foi realizado cultura e PCR em todos pacientes, sendo considerados quatro casos como doentes, não detectados pelo escore. Esses casos eram de crianças assintomáticas com RxT normal (PÉREZ-PORCUNA *et al.*, 2012). Este achado deve ser analisado com cautela, pois além do baixo número de casos, será que essas crianças eram mesmo doentes ou apresentavam apenas ILTB?

O escore proposto pela IUATLD, ainda não havia sido testado na população brasileira, tendo apresentado neste estudo uma S muito baixa. Vale ressaltar, que neste escore não é proposto uma avaliação sequencial do caso, o que é fundamental na avaliação de uma criança com suspeita de tuberculose. Nesta casuística testou-se este escore na primeira avaliação do caso e após condutas iniciais, como tratamento com antibiótico de primeira linha, ficando claro a diferença de performance do teste nas duas avaliações. Na primeira consulta esse escore apresentou uma S 28,6% com VPP 45,6%, enquanto na avaliação sequencial a S foi de 23,8% e o VPP 70,9%. Muitas vezes após uma conduta inicial a criança melhora, mudando a sua pontuação.

O escore da IUATLD foi desenvolvido para locais com poucos recursos, pois participam apenas critérios clínicos, epidemiológicos e a PT. Mesmo assim, comparando-se com a S da presença de sinais e/ou sintomas associada à história epidemiológica (com ou sem PT), encontrada neste estudo, com a S do escore estruturado, esta foi inferior. Entretanto, o VPP desse escore, quando aplicado na avaliação sequencial, foi superior ao dos testes: queixas isoladamente ou

associadas a epidemiologia (com ou sem PT). Desta forma em regiões que não há possibilidade de realização de exames complementares como a RxT, sugere-se que se utilize como triagem a presença de qualquer queixa com epidemiologia positiva e na tentativa de confirmação pode ser realizado o escore após possíveis condutas iniciais.

Quando comparado a S e o VPP do escore da IUATLD, achados neste estudo com a encontrada por Fourier (1998), S: 30,0 – 73,1% e VPP: 50,0 – 82,4%, reflete-se a importância da validação dos testes diagnósticos no seu local de utilização.

A comparação da concordância entre os testes diagnósticos (co-positividade e co-negatividade), independente da sua performance, serviria para possibilitar a exclusão de algum deles. Por exemplo, considerando-se a presença de queixa clínica com uma concordância muito boa com a RxT, em locais de baixos recursos poderia se prescindir deste exame complementar. Esse exemplo de concordância não foi evidenciado neste estudo. Falhar-se-ia em quase 50% das vezes no diagnóstico da tuberculose, caso não se realizasse a RxT nas crianças. Apesar de possíveis dificuldades na interpretação deste exame, que depende desde a técnica de realização, como da experiência do médico que o analisa, a RxT se mostra de fundamental importância no diagnóstico, devendo ser realizada sempre que possível nos casos de investigação de pacientes contatos de caso com tuberculose. Da mesma forma, no cenário atual do mundo de falta de insumos como o PPD, ou dificuldades operacionais de sua realização, se a concordância da PT for muito próxima da história epidemiológica, ter-se-ia uma maior confiabilidade na aceitação da presença de infecção apenas pela história de contato. Neste estudo, pelo índice *Kappa*, a concordância foi substancial (77,7%), sugerindo que na ausência da PT a história epidemiológica positiva possa predizer a infecção.

Com a realidade atual, de inexistência do PPD para realização da PT, urge a necessidade de outras estratégias para confirmação da infecção tuberculosa. Atualmente o exame que poderia substituí-lo seria o IGRA. Até setembro de 2014 não havia recomendações pelo MS da sua utilização. A partir desta data, com a publicação da nota informativa N° 08/2014/CGPNCT/DEVIT/SVS/MS (BRASIL, 2014c), foi autorizado considerar infecção tuberculosa quando este exame é positivo. Vale ressaltar, que além do IGRA ser um exame de alto custo, necessita uma técnica de realização adequada para evitar erros de resultados, é pouco

validado em locais de alta incidência de tuberculose e em crianças, como também, até o momento não há evidências de superioridade deste exame em relação à PT. O IGRA e a PT devem ser complementares (Machingaidze *et al.*, 2011; Mandalakas *et al.*, 2011). Porém na ausência da PT e na presença do IGRA, este exame deve ser utilizado e valorizado quando positivo.

Todos os testes descritos têm suas limitações. Contudo, um diagnóstico acurado é possível na maioria dos casos, utilizando-se da combinação dos achados clínicos, radiológicos, exames laboratoriais com evidencia epidemiológica de contato com tuberculose, ou imuno evidência de infecção (PT ou IGRA) (PEREZ-VELEZ; MARAIS, 2012). Devendo a associação desses achados serem estimuladas, até que se desenvolvam técnicas isoladamente mais acuradas para o diagnóstico de tuberculose na infância e estas sejam validadas.

O dados reportados por este estudo reforçam a dificuldade da avaliação clínica nas crianças com suspeita de tuberculose, que envolvem valorização ou não das queixas e achados clínicos, a necessidade de terapias prévias para diagnóstico diferencial com outras doenças, avaliações sequenciais antes do diagnóstico e conduta definitiva, como por vezes necessidade de repetição de alguns exames (como PT e RxT). Desta forma faz-se necessário em muitos episódios, no fluxo de investigação destes casos, a avaliação por especialistas ou médicos treinados na área, atenuando a possibilidade de erros de conduta. Vale enfatizar que a tuberculose é uma doença crônica, que na grande maioria dos casos, não há uma urgência diagnóstica, é melhor retardar a conduta terapêutica inicial, a se definir o diagnóstico e a terapêutica de forma equivocada na criança. Porém, a criança quando evolui para doença e para formas graves tende a desenvolver estas nos primeiros meses após o contato, assim, a avaliação adequada também não pode se prolongar muito.

O MS do Brasil (BRASIL, 2011) orienta que o diagnóstico da tuberculose de um modo geral seja realizado na atenção primária; apenas casos de difíceis diagnósticos devem ser encaminhados para unidades de referências, sem especificar onde deveriam ser realizados os diagnósticos da tuberculose na infância. Porém, os achados desse estudo levam à reflexão sobre a importância do atendimento da criança por profissionais especializados. É claro que esse diagnóstico não deve ser retardado por conta disto, sendo então prioritária a necessidade do treinamento de profissionais para suspeição e investigação

diagnóstica nessa população, para se evitar possíveis subdiagnósticos e uma maior morbimortalidade na população pediátrica.

Considerando as limitações desta pesquisa, apesar da coleta de dados ter sido em parte retrospectiva, acredita-se que a perda de algumas informações (dados não registrados no prontuário), de um modo geral não prejudicou o estudo pois a grande totalidade do atendimento e conduta dos casos foi feito pela pesquisadora, sempre de forma sistemática, seguindo a mesma rotina diagnóstica e terapêutica. O mesmo não pode ser dito da leitura da PT; erros na sua leitura podem ter ocorrido, uma vez que as leituras não foram controladas pelo pesquisador. A RxT se mostrou muito útil neste estudo, fazendo-se também a ressalva que 20% da amostra não foi laudada pelo radiologista padrão do estudo.

Como já mencionado, a dificuldade no diagnóstico da tuberculose na criança ocorre, uma vez que, isoladamente nenhum teste é capaz de definir o diagnóstico com grande AC. As combinações que envolviam presença de queixas, RxT, epidemiologia e preferencialmente a PT, como também o escore já padronizado pelo MS foram os que conseguiram, neste estudo, obter uma melhor performance diagnóstica. Assim, estes testes diagnósticos devem ter sua utilização encorajada pelos sistemas de saúde após validação para a realidade epidemiológica local.

No Brasil, o escore utilizado já foi devidamente validado na literatura e confirmado neste estudo, devendo ser utilizado amplamente para o diagnóstico da tuberculose pulmonar em crianças.

6 CONCLUSÕES

O teste diagnóstico que isoladamente apresentou a melhor AC foi a RxT (91,4%). Para as variáveis clínicas o que teve melhor percentual de acerto (88,7%) foi a presença da associação de tosse, sudorese e anorexia. E para as variáveis combinadas, os testes que obtiveram melhores resultados foram a presença de sinais e/ou sintomas, epidemiologia e RxT alterada (95,1%) e o escore do MS com pontuação de corte de 40 pontos (94,1%).

As crianças com suspeita de tuberculose pulmonar atendidas no ambulatório de tuberculose infantil eram semelhantes quanto às características sociodemográficas, comparando os grupos doentes e não doentes. Apresentavam mediana de idade de seis anos, eram brancas, economicamente na linha de pobreza. A grande maioria apresentava história de contato com caso de tuberculose (91,4%), sendo os pais os principais casos índices, e este foi o principal motivo do encaminhamento (em torno de 70%). Dos que foram encaminhados por sintoma clínico, 30% foram considerados posteriormente como sendo sintomáticos, a principal queixa referida foi presença de tosse; todos os sinais e/o sintomas foram estatisticamente mais frequentes no grupo TB. Mais da metade dos pacientes (66,7%) realizou algum tratamento prévio para a sintomatologia com melhora dos sintomas, sendo estatisticamente menor no grupo TB, ficando comprovado a importância de avaliações subsequentes para definição diagnóstica. Os valores da PT foram significativamente maiores entre os doentes, assim como as alterações na RxT. A baciloscopia e a cultura apresentaram baixa positividade. A prevalência de tuberculose na população estuda foi de 11,3%.

A concordância entre a PT e a história epidemiológica foi substancial (Coeficiente de *Kappa* = 0,78), enquanto a entre a RxT e a clínica foi moderada (Coeficiente de *Kappa* = 0,57).

Isoladamente os testes que apresentaram as melhores sensibilidades foram presença de tosse, RxT alterada e história epidemiológica (85,7%). De forma combinada, a melhor S foi para o escore MS com o corte de 30 pontos (95,2%). Os melhores VPP foram para a baciloscopia, cultura e a associação de sinais e/ou sintomas, RxT, epidemiologia e PT (100%). Todos os testes estudados apresentaram um bom VPN.

Os testes que apresentaram uma melhor performance foram o escore preconizado pelo MS, como também associações que envolviam presença de queixas, RxT e epidemiologia, preferencialmente com PT reatora.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUBAKAR, I. *et al.* Epidemiology and treatment outcome of childhood tuberculosis in England and Wales: 1999-2006. **Archives of Disease in Childhood**, v. 93, n. 12, p. 1017-1021, 2008.

ACHKAR, J. M. *et al.* Adjunctive tests for diagnosis of tuberculosis: serology, ELISPOT for site-specific lymphocytes, urinary lipoarabinomannan, string test, and fine needle aspiration. **J Infect Dis**, v. 204 Suppl 4, p. S1130-41, 2011.

AL-MARRI, M. R.; KIRKPATRICK, M. B. Erythrocyte sedimentation rate in childhood tuberculosis: is it still worthwhile? **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 4, n. 3, p. 237-9, 2000.

ALVES, R. *et al.* Tuberculosis and HIV co-infection in children under 15 years of age in Rio de Janeiro, Brazil. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 7, n. 2, p. 198-9, 2003.

BAE, W. H. *et al.* Reducing the string test intra-gastric downtime for detection of *Mycobacterium tuberculosis*. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 12, n. 12, p. 1436-40, 2008.

BANERJI, D.; ANDERSEN, S. A sociological study of awareness of symptoms among persons with pulmonary tuberculosis. **Bull World Health Organ**, v. 29, p. 665-83, 1963.

BLOCH, A. B.; SNIDER, D. E. How much tuberculosis in children must we accept? **Am J Public Health**, v. 76, n. 1, p. 14-5, 1986.

BLOK, N. *et al.* Lipoarabinomannan enzyme-linked immunosorbent assay for early diagnosis of childhood tuberculous meningitis. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 18, n. 2, p. 205-10, 2014.

BOMBARDA, S. *et al.* Imagem em tuberculose pulmonar. **J Pneumol**, v. 27 (6), p. 329-340, 2001.

BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual técnico para o controle da tuberculose: cadernos de atenção básica**. 148: 62 p., 2002.

_____. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil.** SAÚDE., S. D. V. E. e EPIDEMIOLOGICA., D. D. V. 2011.

_____. **DATASUS.** 2014a. Disponível em << <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> >>. Acesso em: 15/06/2014.

_____. **Sinanweb** 2014b. Disponível em << <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/tabnet/dh?sinannet/tuberculose/bases/tubercbrnet.def> >> Acesso em: 15/06/2014.

_____. **Nota informativa N° 08/2014/CGPNCT/DEVIT/SVS/MS.** Brasília, 2014c. Disponível em: << [http://gediib.org.br/pdf/Oficio_Indisponibilidade do Derivado Proteico Purificado PPD.pdf](http://gediib.org.br/pdf/Oficio_Indisponibilidade_do_Derivado_Proteico_Purificado_PPD.pdf) >>. Acesso em 07/01/2015.

_____. **Manual de capacitação para enfermeiros na técnica de aplicação e leitura da prova tuberculínica.:** 24 p.

CARREIRA, N. M.; SANT'ANNA, C. C. Estudo comparativo de critérios para diagnóstico de tuberculose em crianças atendidas em centro de saúde. **Jornal de Pneumologia**, v. 26, n. 5, p. 219-226, 2000.

CHOW, F. *et al.* La cuerda dulce--a tolerability and acceptability study of a novel approach to specimen collection for diagnosis of paediatric pulmonary tuberculosis. **BMC Infect Dis**, v. 6, p. 67, 2006.

COELHO FILHO, J. C. *et al.* Is tuberculosis difficult to diagnose in childhood and adolescence? **J Bras Pneumol**, v. 37, n. 3, p. 288-93, 2011.

CRUZ, A. T.; STARKE, J. R. Clinical manifestations of tuberculosis in children. In: (Ed.). **Paediatr Respir Rev.** England, v.8, p.107-17, 2007.

_____. Pediatric tuberculosis. **Pediatr Rev**, v. 31, n. 1, p. 13-25; quiz 25-6, Jan 2010.

CUEVAS, L. E. *et al.* Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 2. Methodological issues for conducting and reporting research evaluations of tuberculosis diagnostics for intrathoracic tuberculosis in children. Consensus from an expert panel. **J Infect Dis**, v. 205 Suppl 2, p. S209-15, 2012.

DE ALENCAR XIMENES, R. A. *et al.* Is it better to be rich in a poor area or poor in a rich area? A multilevel analysis of a case-control study of social determinants of tuberculosis. In: (Ed.). **Int J Epidemiol**. England, v.38, p.1285-96, 2009.

DEEKS, J. J. Using evaluations of diagnostic tests: understanding their limitations and making the most of available evidence. **Ann Oncol**, v. 10, n. 7, p. 761-8, Jul 1999.

DONNELLY, L. F. *et al.* Minimizing radiation dose for pediatric body applications of single-detector helical CT: strategies at a large Children's Hospital. **AJR Am J Roentgenol**, v. 176, n. 2, p. 303-6, 2001.

EDWARDS, D. J.; KITETELE, F.; VAN RIE, A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 11, n. 3, p. 263-9, 2007.

EDWARDS, K. The diagnosis of childhood tuberculosis. **P N G Med J**, v. 30, n. 2, p. 169-78, 1987.

ERKENS, C. G. *et al.* Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries: a European consensus. **Eur Respir J**, v. 36, n. 4, p. 925-49, 2010.

FARGA, V.; CAMINERO, J. A. Aspectos Clínicos. In: MEDITERRANEO (Ed.). **Tuberculosis**. 3ª Edición, 2011.

FOURIE, P. B. *et al.* Procedures for developing a simple scoring method based on unsophisticated criteria for screening children for tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 2, n. 2, p. 116-23, 1998.

FRANCO, R. *et al.* Clinical and radiological analysis of children and adolescents with tuberculosis in Bahia, Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 7, n. 1, p. 73-81, 2003.

GARRIDO, J. B. *et al.* Usefulness of thoracic CT to diagnose tuberculosis disease in patients younger than 4 years of age. **Pediatr Pulmonol**, v. 47, n. 9, p. 895-902, 2012.

GIE, R. **Diagnostic Atlas of Intrathoracic Tuberculosis in Children: A guide for low income countries**. Paris, France: 2003.

GRAHAM, S. M. Chest radiography for diagnosis of tuberculosis in children: a problem of interpretation. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 18, n. 7, p. 757, 2014.

GRAHAM, S. M. *et al.* Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. **J Infect Dis**, v. 205 Suppl 2, p. S199-208, 2012.

HAMZAoui, A. *et al.* Childhood tuberculosis: a concern of the modern world. **Eur Respir Rev**, v. 23, n. 133, p. 278-91, 2014.

HERTTING, O.; SHINGADIA, D. Childhood TB: when to think of it and what to do when you do. **J Infect**, v. 68 Suppl 1, p. S151-4, 2014.

HOUWERT, K. A. *et al.* Prospective evaluation of World Health Organization criteria to assist diagnosis of tuberculosis in children. **Eur Respir J**, v. 11, n. 5, p. 1116-20, 1998.

HSU, K. H. Contact investigation: a practical approach to tuberculosis eradication. **Am J Public Health Nations Health**, v. 53, p. 1761-9, 1963.

IBGE. **Censo demográfico 2010**. Disponível em <<<http://cod.ibge.gov.br/D6F>>> Acesso em 14/10/2014.

II Consenso Brasileiro de Tuberculose, Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 30(Supl 1), p. 56, 2004.

KLIEGMAN, R. M. *et al.* Tuberculosis. In: ELSEVIER (Ed.). **Nelson Textbook of Pediatrics**. 19th, cap. 207, 2011.

KRUK, A. *et al.* Symptom-based screening of child tuberculosis contacts: improved feasibility in resource-limited settings. In: (Ed.). **Pediatrics**. United States, v.121, p.e1646-52, 2008.

LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v. 33, n. 1, p. 159-74, 1977.

LIGHTER, J.; RIGAUD, M. Diagnosing childhood tuberculosis: traditional and innovative modalities. **Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care**, v. 39, n. 3, p. 61-88, 2009.

LOBATO, M. N. *et al.* Detection of Mycobacterium tuberculosis in gastric aspirates collected from children: hospitalization is not necessary. **Pediatrics**, v. 102, n. 4, p. E40, 1998.

LOUREIRO, A. O. F.; SULIANO, D. C. **Nota técnica, Nº 38. As principais linhas de pobreza utilizadas no Brasil.** (IPECE), N. T. D. I. D. P. E. E. E. D. C. Ceará 1999.

MACHINGAIDZE, S. *et al.* The utility of an interferon gamma release assay for diagnosis of latent tuberculosis infection and disease in children: a systematic review and meta-analysis. **Pediatr Infect Dis J**, v. 30, n. 8, p. 694-700, 2011.

MACIEL, E. L. N. *et al.* Evaluation of a scoring system recommended by the Brazilian Ministry of Health for the diagnosis of childhood tuberculosis. **Cadernos De Saude Publica**, v. 24, n. 2, p. 402-408, 2008a.

_____. Accuracy of inpatient and outpatient gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children. **J Bras Pneumol**, v. 34, n. 6, p. 404-11, 2008b.

_____. Gastric lavage in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children: a systematic review. **Rev Saude Publica**, v. 44, n. 4, p. 735-42, 2010.

MANDALAKAS, A. M. *et al.* Interferon-gamma release assays and childhood tuberculosis: systematic review and meta-analysis. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 15, n. 8, p. 1018-32, 2011.

MARAIS, B. J. Performing TB research in children - issues to consider. **Indian Pediatr**, v. 45, n. 9, p. 737-9, 2008.

_____. Tuberculosis in children. **J Paediatr Child Health**, Feb 2014. ISSN 1440-1754. Disponível em: << <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24548085> >>. Acesso em 05/09/14.

MARAIS, B. J. *et al.* The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 8, n. 4, p. 392-402, 2004.

_____. Well defined symptoms are of value in the diagnosis of childhood pulmonary tuberculosis. **Arch Dis Child**, v. 90, n. 11, p. 1162-5, 2005a.

_____. The prevalence of symptoms associated with pulmonary tuberculosis in randomly selected children from a high burden community. **Arch Dis Child**, v. 90, n. 11, p. 1166-70, 2005b.

_____. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. In: (Ed.). **Pediatrics**. United States, v.118, p.e1350-9, 2006.

MATHUR, H. C.; SAXENA, S.; BHARDWAJ, R. M. Evaluation of Kenneth Jones' criteria for diagnosis of childhood tuberculosis. **Indian J Pediatr**, v. 41, n. 322, p. 349-55, 1974.

MIGLIORI, G. B. *et al.* Proposal of an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in developing countries. **Tuber Lung Dis**, v. 73, n. 3, p. 145-9, 1992.

MISADOR. Validação de Testes Diagnósticos. 2008. Disponível em: <<
<http://www.misodor.com/VALIDTESTDIA.html> >>. Acesso em: 19/11/2014.

NASH, D. R.; DOUGLASS, J. E. Anergy in active pulmonary tuberculosis. A comparison between positive and negative reactors and an evaluation of 5 TU and 250 TU skin test doses. **Chest**, v. 77, n. 1, p. 32-7, 1980.

NEMIR, R. L. Perspectives in adolescent tuberculosis: three decades of experience. **Pediatrics**, v. 78, n. 3, p. 399-405, 1986.

NEVES, D. D.; DIAS, R. M.; CUNHA, A. J. L. A. D. Testes diagnósticos 3: Como utilizá-los na prática clínica. **Pulmão RJ**, v. 12, n. 4, p. 257-260, 2003.

NEWTON, S. M. *et al.* Paediatric tuberculosis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 8, n. 8, p. 498-510, 2008.

NGADAYA, E. S. *et al.* Pulmonary tuberculosis among women with cough attending clinics for family planning and maternal and child health in Dar Es Salaam, Tanzania. In: (Ed.). **BMC Public Health**. England, v.9, p.278, 2009.

NICOL, M. P. *et al.* Accuracy of the Xpert MTB/RIF test for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children admitted to hospital in Cape Town, South Africa: a descriptive study. **Lancet Infect Dis**, v. 11, n. 11, p. 819-24, 2011.

NIU, W. Y. *et al.* The diagnostic value of serum procalcitonin, IL-10 and C-reactive protein in community acquired pneumonia and tuberculosis. **Eur Rev Med Pharmacol Sci**, v. 17, n. 24, p. 3329-33, 2013.

O'BRIEN, R. J.; TALBOT, E. A. The utility of an antibiotic trial for diagnosis of AFB-negative tuberculosis. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 7, n. 2, p. 198, 2003.

OBERHELMAN, R. A. *et al.* Diagnostic approaches for paediatric tuberculosis by use of different specimen types, culture methods, and PCR: a prospective case-control study. In: (Ed.). **Lancet Infect Dis**. United States: 2010 Elsevier Ltd, v.10, p.612-20, 2010.

OWENS, S. *et al.* Nasopharyngeal aspiration for diagnosis of pulmonary tuberculosis. In: (Ed.). **Arch Dis Child**. England, v.92, p.693-6, 2007.

PAI, M. *et al.* Diagnostic accuracy of nucleic acid amplification tests for tuberculous meningitis: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Infect Dis**, v. 3, n. 10, p. 633-43, 2003.

PEARCE, E. C. *et al.* A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. **AIDS Res Treat**, v. 2012, p. 401896, 2012.

PEDROZO, C. *et al.* Efficacy of the scoring system, recommended by the Brazilian National Ministry of Health, for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents, regardless of their HIV status. **J Bras Pneumol**, v. 36, n. 1, p. 92-8, 2010.

PENG, S. S. *et al.* Computed tomography of children with pulmonary Mycobacterium tuberculosis infection. **J Formos Med Assoc**, v. 110, n. 12, p. 744-9, 2011.

PEREZ-VELEZ, C. M. Pediatric tuberculosis: new guidelines and recommendations. **Curr Opin Pediatr**, v. 24, n. 3, p. 319-28, 2012.

PEREZ-VELEZ, C. M.; MARAIS, B. J. Tuberculosis in children. **N Engl J Med**, v. 367, n. 4, p. 348-61, 2012.

PEREZ-VELEZ, C. M. *et al.* **Preliminary Results Of A Comparative Yield Study Of Induced Sputum, String Test, And Gastric Aspirate For The Microbiological Diagnosis Of Pulmonary Tuberculosis In Children.** *Am J Respir Crit Care Med.* 181 2010.

PÉREZ-PORCUNA, T. M. *et al.* Evaluation of new strategies for the diagnosis of tuberculosis among pediatric contacts of tuberculosis patients. **Pediatr Infect Dis J**, v. 31, n. 9, p. e141-6, 2012.

RACHOW, A. *et al.* Increased and expedited case detection by Xpert MTB/RIF assay in childhood tuberculosis: a prospective cohort study. **Clin Infect Dis**, v. 54, n. 10, p. 1388-96, 2012.

RAHMAN, N. *et al.* Challenges in diagnosing tuberculosis in children. **Dan Med J**, v. 59, n. 7, p. A4463, 2012.

RAVIGLIONE, M. C. The new Stop TB Strategy and the Global Plan to Stop TB, 2006-2015. **Bull World Health Organ**, v. 85, n. 5, p. 327, 2007.

RIGOUTS, L. Clinical practice - Diagnosis of childhood tuberculosis. **European Journal of Pediatrics**, v. 168, n. 11, p. 1285-1290, 2009.

ROSSONI, A. M. D. O.; ROSSONI, M. D.; RODRIGUES, C. O. Critérios de pontuação para diagnóstico de tuberculose em crianças. **Pulmão RJ**, v. 22, n. 3, p. 5, 2013.

SALAZAR, G. E. *et al.* Pulmonary tuberculosis in children in a developing country. **Pediatrics**, v. 108, n. 2, p. 448-53, 2001.

SANT'ANNA, C. C.; ORFALIAIS, C. T.; MARCH, M. E. F. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil in the diagnosis of

pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**, v. 45, n. 2, p. 103-5, 2003.

SANT'ANNA, C. C. *et al.* Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 4, p. 463-5, 2006.

SANT'ANNA, C. C.; SANTOS, M. A.; FRANCO, R. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by score system in children and adolescents: a trial in a reference center in Bahia, Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 8, n. 4, p. 305-10, 2004.

SCHAAF, H. S. *et al.* Respiratory tuberculosis in childhood: the diagnostic value of clinical features and special investigations. **Pediatr Infect Dis J**, v. 14, n. 3, p. 189-94, 1995.

SHINNICK, T. M.; GOOD, R. C. Diagnostic mycobacteriology laboratory practices. **Clin Infect Dis**, v. 21, n. 2, p. 291-9, 1995.

SOLOMONS, R. S. *et al.* Commercial nucleic acid amplification tests in tuberculous meningitis-a meta-analysis. **Diagn Microbiol Infect Dis**, 2014.

STARKE, J. R.; TAYLOR-WATTS, K. T. Tuberculosis in the pediatric population of Houston, Texas. **Pediatrics**, v. 84, n. 1, p. 28-35, 1989.

STEINGART, K. R. *et al.* Commercial serological antibody detection tests for the diagnosis of pulmonary tuberculosis: a systematic review. **PLoS Med**, v. 4, n. 6, p. e202, 2007.

TOLEDO, A. *et al.* Criterios de diagnostico en tuberculosis infantil. **Revista Mexicana de Pediatría**, v. 46, n. 5, p. 239-243, 1979.

VAN BEEKHUIZEN, H. J. Tuberculosis score chart in children in Aitape, Papua New Guinea. **Trop Doct**, v. 28, n. 3, p. 155-60, 1998.

VAN RHEENEN, P. The use of the paediatric tuberculosis score chart in an HIV-endemic area. **Trop Med Int Health**, v. 7, n. 5, p. 435-41, 2002.

WAALER, H. T. Tuberculosis and poverty. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 6, n. 9, p. 745-6, 2002.

WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION). Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. **Int J Tuberc Lung Dis**, v. 10, n. 10, p. 1091-7, 2006.

_____. **Global Tuberculosis Report 2013**. 2013.

_____. The Top 10 causes of death. 2014. Disponível em: <<
<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> >>. Acesso em: 22/02/2014.

WILKINSON, D.; DE COCK, K. M.; STURM, A. W. Diagnosing tuberculosis in a resource-poor setting: the value of a trial of antibiotics. **Trans R Soc Trop Med Hyg**, v. 91, n. 4, p. 422-4, 1997.

YARANAL PJ; UMASHANKAR T; SG., H. Hematological Profile in Pulmonary Tuberculosis. **Int J Health Rehabil Sci**, v. 2, n. 1, p. 5, 2013.

ZAR, H. J. *et al.* Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. **Lancet**, v. 365, n. 9454, p. 130-4, 2005.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – PROTOCOLO DE PESQUISA PARA ANÁLISE DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS

PROTOCOLO DE PESQUISA

Nº

PRONTUÁRIO HC

ANÁLISE DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICO NA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS

IDENTIFICAÇÃO

Nome do Paciente				Sexo 0 - Masculino 1 - Feminino	
Unidade de Saúde	Distrito Sanitário	Município 0 - Curitiba 1 - Outro	Idade	Data de Nascimento	
Endereço (rua, nº, bairro)					
					CEP
Telefone / Nomes do contato			Nome dos Pais		
Raça/Cor 0-Branca 1-Preta 2-Amarela 3-Parda 4-Indígena 9-Ignorado		Tipo de entrada no estudo <input type="checkbox"/> Revisão de prontuário <input type="checkbox"/> Reconsulta: Data: ____/____/____ <input type="checkbox"/> 1ª consulta: Data: ____/____/____			

DADOS SÓCIO-ECONÔMICOS

Escolaridade do Tutor (em anos de estudo concluídos, sem repetição) 0-Nenhuma 1-De 1 a 3 2-De 4 a 7 3-De 8 a 11 4-De 12 e mais 5-Pós-graduação 9-Ignorado			Tem Empregada Mensalista? Quantas ? 0 1 2 3 4 ig		
Marque os itens que Possui em sua Casa					
Automóvel	0 1 2 3 4 ig	Banheiro	0 1 2 3 4 ig		
Geladeira	0 1 2 3 4 ig	Freezer	0 1 2 3 4 ig		
Máquina de lavar	0 1 2 3 4 ig	Radio	0 1 2 3 4 ig		
TV a cores	0 1 2 3 4 ig	Video cassete/DVD	0 1 2 3 4 ig		
Renda Mensal / Pessoa Renda mensal familiar: _____ Nº de pessoas que dependem desta renda: _____		Número de Moradores <input type="checkbox"/> Adultos <input type="checkbox"/> Crianças (≤14 anos)		Casa é Ensolarada? 0 - Não/Pouco 1 - Sim 9 - Ignorado	Casa é Ventilada? 0 - Não/Pouco 1 - Sim 9 - Ignorado
Quantos Cômodos?	Quantos Dormitórios?	Frequenta 0 - Não Estuda 1 - Creche 2 - Escola			

DADOS EPIDEMIOLÓGICOS - Quando contato presente

Nome do contato:

Tipo de Contato 0- Intradomiciliar 1-Extradomiciliar, qual? 9-Ignorado	Há Quanto Tempo ?	Grau de Parentesco do Contato com a Criança 0- Pai 2- Mãe 4- Tio (a) 6- Vizinho (a) 1- Avô (ó) 3- Irmão (ã) 5- Cuidador (a) 7- Outro _____
	Período do Contato, se extradomiciliar ?	Forma de tuberculose do contato? 0 - Pulmonar bacífero 1 - Pulmonar não bacífero 2 - Pulmonar Ignorado 3 - TB extra-pulmonar (_____) 9 - Ignorado

DADOS CLÍNICOS

Data da 1ª consulta		Peso _____ Estatura _____		BCG 0 - Não 1 - Sim 9 - Ignorado	
Motivo da Consulta 0 - Sintomático 1 - Contato 2 - Ambos	Considerado sintomático 0 - Não 1 - Sim 9 - Ignorado	Queixas <input type="checkbox"/> Tosse produtiva (____ dias) <input type="checkbox"/> Febre (____ dias) <input type="checkbox"/> Hepatomegalia (____ dias) <input type="checkbox"/> Tosse seca (____ dias) <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Alt. ausculta pulmonar _____ (____ dias) <input type="checkbox"/> Sudorese noturna (____ dias) <input type="checkbox"/> Adnamia <input type="checkbox"/> Alt. no peso _____ (____ dias) <input type="checkbox"/> Linfonodomegalia <input type="checkbox"/> Outro _____			
Se Queixas Realizou Tratamento Anterior para Quadro Pulmonar Atual? 0 - Não 1 - Sim, com melhora 2 - Sim, sem melhora 9 - Ignorado			Se Sim, Que Terapêutica Usou? 0 - Antibiótico 1 - Broncodilatador 2 - Outro _____		
Necessitou de internamento pelo quadro pulmonar? 0 - Não 1 - Sim 9 - Ignorado			Comorbidades 0 - Não 1 - Sim 9 - Ignorado		Se Sim, Qual?
OBS					

DADOS LABORATORIAIS

Radiografia de Tórax 0 - Normal 1 - Adenomegalia Hilar 2 - Forma Miliar 3 - Condensação 4 - Atelectasia 5 - Caverna 6 - Alteração atípica	Teste Tuberculínico (1ª amostra) 0 - Não reator 1 - Reator fraco (____ mm) 2 - Reator forte (____ mm) Local: _____ Data: _____	Anti-HIV 0 - Negativo 1 - Positivo 2 - Não realizado	VHS 0 - Normal 1 - Alterado _____ 2 - Não realizado	
	Teste Tuberculínico (2ª amostra) 0 - Não reator 1 - Reator fraco (____ mm) 2 - Reator forte (____ mm) Local: _____ Data: _____	Hemograma 0 - Normal 1 - Alterado	Baciloscopia 1ª am 0 - Negativa 1 - Positiva 2 - Não realizada	Baciloscopia 2ª am 0 - Negativa 1 - Positiva 2 - Não realizada
Parasitológico de Fezes 0 - Negativo 1 - Positivo 2 - Não realizado	Nº de amostras <input type="text"/>	2 - Não realizado	Cultura 1ª am 0 - Negativa 1 - Positiva 2 - Não realizada	Cultura 2ª am 0 - Negativa 1 - Positiva 2 - Não realizada
Outros Exames				

DEFINIÇÃO DO CASO

Diagnóstico Final 0 - Não infectado 1 - Infectado não doente 2 - Doente	Escore de Clemax Raio X _____ Clínica _____ Exposição _____ PPD _____ Nutrição _____ <input type="text"/>	Escore de Clemax Modificado Nutrição _____ <input type="text"/>
	Escore OMS	

TRATAMENTO E ENCERRAMENTO

Esquema Realizado 0 - Químico secundária 1 - Esquema I 2 - Outro Esquema 3 - Tratamento não realizado	Se Tto, Eventos Adversos 0 - Não 1 - Sim, Quais	Nº de Consultas Até Final do Acompanhamento
	OBS	
Encerramento HC 0 - Alta 1 - Abandono 2 - Óbito 3 - Transferência		
Encerramento SINAN - para casos doentes 0 - Cura 1 - Abandono 2 - Óbito 3 - Transferência 4 - Mudança de Diagnóstico 5 - Falência		

ACOMPANHAMENTO

Tempo Após Término da Conduta Inicial	Avaliação Clínica Estável <input type="checkbox"/> Doente TB <input type="checkbox"/> Outro: _____
Se era Abandono, Porque Abandonou o Tratamento	

APÊNDICE 2 – ORIENTAÇÃO PARA COLETA DE LAVADO GÁSTRICO EM CRIANÇAS DO HOSPITAL DE CLÍNICAS – UFPR



ORIENTAÇÃO PARA COLETA DE LAVADO GÁSTRICO EM CRIANÇAS HOSPITAL DE CLÍNICAS - UFPR

Para o estabelecimento do diagnóstico de tuberculose na infância, são utilizados alguns fatores diagnósticos clínicos, laboratoriais e epidemiológicos, os quais, em conjunto, auxiliam na investigação clínica e oferecem segurança para início do tratamento profilático ou terapêutico da tuberculose em crianças. Sempre que possível deve-se realizar coleta de escarro/lavado gástrico para isolamento do agente em crianças sintomáticas.

- 1- A criança deverá ser internada em leito com isolamento aéreo.
- 2- Na noite anterior passa-se a sonda nasogástrica e deixa fechada, com a criança em jejum a partir da meia noite. Crianças abaixo de 6 meses deixar 4 horas de jejum, se necessário deixar com soro de manutenção basal.
- 3- O exame deve ser realizado pela manhã, cedo (+/- 6:00h), idealmente antes da criança acordar, sem que o paciente levante ou se mova muito no leito, evitando que as secreções deglutidas durante a noite saiam do estômago e se movam para a parte inferior do intestino.
- 4- Todo material coletado deve ser dividido igualmente nos vários potes próprios para coleta de lavado gástrico (possuem solução tampão), pegar na bacteriologia do hospital. Primeiro pote encaminhar para bacteriologia do HC (pedido de cultura e BAAR), 2º pote encaminhar para o LACEN (pedido de PCR para *M. Tuberculosis*) e caso criança seja moradora de Curitiba, coletar um 3º pote e encaminhar para LMC para realização de cultura e BAAR.
- 5- Inicialmente aspira-se todo o conteúdo do intestino da criança e coloca-se nos potes. Depois injeta mais 20 a 50 ml da SF 0,9% (lembrar que a capacidade gástrica de uma criança é de 20 a 30 ml/kg, para não instilar muito volume) e torna a aspirar todo material que conseguir e mistura ao material já coletado.
- 6- São necessárias 2 amostras de lavado gástrico, porém, caso a criança permaneça internada por outros motivos, podem ser coletadas mais amostras.

APÊNDICE 3 – PROTOCOLO DE PESQUISA PARA ANÁLISE DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS PELOS *EXPERTS*

PROTOCOLO DE PESQUISA

Nº

PRONTUÁRIO HC

ANÁLISE DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICO NA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇAS

IDENTIFICAÇÃO e HISTÓRIA DE CONTATO

Sexo 0 - Masculino 1 - Feminino	Idade	Tipo de Contato 0 - Intradomiciliar 9 - Ignorado	1-Extradomiciliar Período do Contato, se extradomiciliar ?
Grau de Parentesco do Contato com a Criança 0- Pai 2- Mãe 4- Tio (a) 6- Vizinho (a) 1- Avô (ô) 3-Irmão (ã) 5- Cuidador (a) 7- Outro		Forma de tuberculose do contato? 0 - Pulmonar bacífero 1 - Pulmonar não bacífero 2 - Pulmonar Ignorado 3 - TB extra-pulmonar () 9 - Ignorado	

DADOS CLÍNICOS

Peso	Estatura	BCG 0-Não 1-Sim, no 1º mês de vida 2-2ª dose, época 9 - Ignorado
Desnutrição: 0-Não 1-Sim	Queixas <input type="checkbox"/> Tosse produtiva () dias <input type="checkbox"/> Tosse seca () dias <input type="checkbox"/> Sudorese noturna () dias <input type="checkbox"/> Alt. no peso () dias	<input type="checkbox"/> Febre () dias <input type="checkbox"/> Anorexia <input type="checkbox"/> Adnamia <input type="checkbox"/> Linfonomegalia <input type="checkbox"/> Hepatomegalia () dias <input type="checkbox"/> Alt. ausculta pulmonar () dias <input type="checkbox"/> Outro
Motivo da Consulta 0 - Sintomático 1 - Contato 2 - Ambos	Considerado sintomático 0 - Não 1 - Sim 9 - Ignorado	Se Queixas Realizou Tratamento Anterior para Quadro Pulmonar Atual? 0 - Não 1 - Sim, com melhora 2 - Sim, sem melhora 9 - Ignorado
Necessitou de internamento pelo quadro pulmonar? 0 - Não 1 - Sim 9 - Ignorado		Se Sim, Que Terapêutica Usou? 0 - Antibiótico 1 - Medicação para atopia/broncoespasmo 2 - Outro
Comorbidades 0 - Não 1 - Sim 9 - Ignorado		Se Sim, Qual?
OBS		

DADOS LABORATORIAIS

Radiografia de Tórax 0 - Normal 1 - Adenomegalia Hilar 2 - Forma Miliar 3 - Condensação 4 - Atelectasia 5 - Caverna 6 - Alteração atípica	Teste Tuberculínico (1ª amostra) 0 - Não reator 1 - Reator fraco () mm 2 - Reator forte () mm Data: _____ Teste Tuberculínico (2ª amostra) 0 - Não reator 1 - Reator fraco () mm 2 - Reator forte () mm Data: _____	Anti-HIV 0 - Negativo 1 - Positivo 2 - Não realizado	VHS 0 - Normal 1 - Alterado 2 - Não realizado
Parasitológico de Fezes 0 - Negativo 1 - Positivo 2 - Não realizado	Nº de amostras	Hemograma 0 - Normal 1 - Alterado 2 - Não realizado	Baciloscopia 1ª am 0 - Negativa 1 - Positiva 2 - Não realizada Baciloscopia 2ª am 0 - Negativa 1 - Positiva 2 - Não realizada Cultura 1ª am 0 - Negativa 1 - Positiva 2 - Não realizada Cultura 2ª am 0 - Negativa 1 - Positiva 2 - Não realizada Material: _____
Outros Exames			

DEFINIÇÃO DO CASO PELO PESQUISADOR e EVOLUÇÃO

Diagnóstico Final 0 - Não infectado 1 - Infecção latente 2 - Doente	Esquema Realizado 0 - Isoniazida 1 - RHZ/E 2 - Outro Esquema 3 - Tratamento não realizado	Se Tto, Eventos Adversos 0 - Não 1 - Sim, Quais _____	Se doente, melhora dos sintomas e das alterações nos exames com tratamento 0 - Não 1 - Sim, 9 - Ignorado
Encerramento 0 - Cura/Alta 1 - Abandono 2 - Óbito 3 - Transferência 4 - Mudança de Diagnóstico 5 - Falência 6 - Término do TILTB			
OBS			

DEFINIÇÃO DO CASO PELO EXPERT

Diagnóstico Final 0 - Não infectado 1 - Infecção latente 2 - Doente	OBS e Dúvidas
Gostaria de rever o caso após retirada de dúvidas 0 - Não 1 - Sim	Diagnóstico Final após Retirada de Dúvidas 0 - Não infectado 1 - Infecção latente 2 - Doente

APÊNDICE 4 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº. Ficha: _____

Nº. Prontuário: _____

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Seu filho (a) _____ está sendo convidado a participar da pesquisa – “ANÁLISE DOS MÉTODOS DIAGNÓSTICOS NA TUBERCULOSE PULMONAR EM CRIANÇA”.

Telefone para contacto: 3360-1869 (pediatria) – Dra. Andrea M. de O. Rossoni

INFORMAÇÃO PARA O CONSENTIMENTO

A tuberculose, doença infecto-contagiosa, é considerada um dos mais sérios problemas de saúde do mundo, sobretudo em países pobres. No Brasil, cerca de 50 milhões de pessoas são infectadas por ano, ocorrendo 10%, dos casos, em menores de 15 anos. O diagnóstico na população infantil, ainda constitui um desafio para os médicos. A identificação de crianças com tuberculose é difícil e difere do adulto, por não apresentarem quadro clínico e laboratorial característicos.

Nós estamos elaborando uma pesquisa, com o objetivo de avaliar os métodos diagnósticos utilizados rotineiramente que possam auxiliar ou definir a presença ou não da tuberculose doença e/ou infecção, em pacientes menores de 15 anos e nos casos em que o diagnóstico é difícil, pelos meios habituais, onde se faz necessário uma definição precoce, tratamento adequado.

1) PROCEDIMENTOS

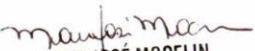
Se eu concordar em participar, as seguintes coisas acontecerão com meu filho (a):

- Irei responder algumas questões sobre a sua história clínica. Ele (a) será submetido a um exame físico de rotina.
- Caso apresente algum sintoma (tosse por mais de duas semanas, febre, perda de peso, sudorese noturna, alteração no exame físico), ou contato com tuberculose será investigado com:
 - a. Radiografia de tórax
 - b. Prova tuberculínica (PT) - teste da pele, o qual é realizado injetando-se uma solução no antebraço esquerdo. A agulha poderá causar algum desconforto por alguns segundos e uma pequena reação inflamatória poderá surgir em poucos dias, mas irá desaparecer. Importante lembrar que, em 48 a 72 horas, um profissional de saúde deve medir a reação inflamatória da pele no local da aplicação para definir se o teste foi válido ou não.
 - c. Será coletado do braço, sangue com uma agulha descartável, para realização de exames relacionados ao diagnóstico da tuberculose: Hemograma, VHS, HIV, PCR, provas de função hepática, ou outros que se julguem necessários.
 - d. Caso tenha tosse por mais de duas semanas, terá que ser internado (por um período de dois dias) para realização da coleta de duas amostras do escarro, enviada para o laboratório para ser testada para a tuberculose com os testes rotineiros. A coleta do material é realizada com passagem de uma sonda nasogástrica, que pode causar algum desconforto, mas não dói nem causa danos posteriores.
- Se não apresentar sintomas será realizado apenas a radiografia de tórax e a prova tuberculínica.

Os resultados dos exames serão fornecidos pelo profissional de saúde responsável pelo acompanhamento do caso, durante consultas médicas.

A participação do meu filho (a) neste estudo deverá ser de pelo menos seis meses, com consultas agendadas conforme a necessidade do caso. Com uma avaliação após um ano da consulta inicial.

Caso seu filho já tenha sido investigado para tuberculose no nosso serviço será feito apenas uma avaliação clínica.


MARIA JOSÉ MOCELIN
 Membro do Comitê de Ética em Pesquisa
 em Seres Humanos do HC/UFPR
 Matrícula 7462

2) RISCOS/DESCONFORTO

Os riscos para o desenvolvimento de complicações médicas são muito pequenos. A punção venosa poderá causar algum desconforto, que durará poucos minutos, e ocasionalmente um hematoma ou uma infecção mínima pode ocorrer, mas isto é muito raro. A prova tuberculínica (teste de pele) não deixa cicatriz. A sonda nado gástrica pode causar desconforto, mas não causa alterações.

3) BENEFÍCIOS

Não haverá nenhum benefício direto para mim/meu filho por ter participado deste estudo. Entretanto, os testes realizados poderão auxiliar na descoberta do diagnóstico correto de enfermidade infecciosa. Além disso, espera-se que os resultados deste estudo sejam úteis no futuro para o diagnóstico mais precoce de tuberculose em crianças e que possam ser utilizados em crianças que apresentam condições similares.

4) CUSTO/REEMBOLSO

Não haverá nenhum risco financeiro em participar deste estudo. Os pesquisadores irão pagar todos os custos deste estudo.

5) DIREITO DE RECUSA OU DE DESISTÊNCIA

Caso eu decida desistir de participar deste estudo, poderei fazê-lo a qualquer momento. Caso eu desista, o meu tratamento medicamentoso não será modificado e não haverá comprometimento para futuros tratamentos médicos nesta instituição (infetopediatria do Hospital de Clínicas).

6) ALTERNATIVAS À PARTICIPAÇÃO

Mesmo se recusar a minha participação deste estudo, terei direito para realizar os testes diagnósticos de rotina como para os cuidados médicos para a tuberculose que são realizados normalmente pelos profissionais das Secretaria de Saúde. Eu não preciso participar deste estudo, se eu não participar, meu tratamento no Hospital de Clínicas não será modificado.

7) QUESTÕES QUE VOCÊ PODERÁ TER A RESPEITO DE ESTUDOS DE PESQUISA

Este termo de consentimento explica o projeto de pesquisa. Irei lê-lo atentamente. Farei perguntas sobre aquilo que não compreender. Se eu não tiver perguntas agora, poderei fazê-las depois. Durante este estudo, eu serei comunicado a respeito de qualquer novo fato que possa afetar a minha vontade de permanecer no estudo. Se o estudo diz respeito a um problema de saúde que eu possua, receberei explicação de quais outros tratamentos poderão ser fornecidos fora desta pesquisa. Eu deverei compreender estas opções antes de assinar este termo. Se eu tiver perguntas, eu poderei contatar a investigadoras principais: Dr^a. Andrea Maciel de Oliveira Rossoni 3360-1869 (pediatria).

8) PRIVACIDADE DAS INFORMAÇÕES

As informações deste estudo serão mantidas sob privacidade até aonde é permitido pela lei. Contudo, as leis do Estado exigem a notificação de certas doenças contagiosas ou informações sobre abuso de menores. Além disso, sob certas circunstâncias, as pessoas responsáveis pela revisão desta pesquisa, para garantir a sua execução de forma adequada, poderão rever os meus registros no estudo. Isto poderá incluir apenas pessoas cadastradas das Unidades de Saúde Participantes. Todas estas pessoas são também comprometidas com a manutenção do sigilo da sua identidade. Ou seja, a informação que me identifica não será fornecida a nenhuma pessoa que não esteja trabalhando neste estudo, a não ser que eu forneça permissão.



9) EM CASO DE INJÚRIA

Se eu sentir que tenho um problema médico relativo a sua participação neste estudo, ou tiver questões sobre o tratamento, por irei contatar o telefone 3360-1869 (pediatria). Se eu sofrer qualquer problema (injúria) como resultado da minha participação neste estudo, ou se acreditar que não tenha sido tratado razoavelmente, também contatarei o telefone 3360-1869 (pediatria). As Unidades de Saúde participantes do estudo não possuem um programa para reembolsar-me caso seja ferido ou tiver outro resultado desfavorável que não seja falha dos médicos deste estudo. Os custos por quaisquer tratamento ou hospitalização que meu filho venha necessitar, se for ferido, como resultado da minha participação neste estudo, serão financiados pelo Ministério da Saúde através de clínicas públicas e hospitais.

10) QUESTÕES A RESPEITO DOS SEUS DIREITOS COMO PARTICIPANTE DE ESTUDO DE PESQUISA

Se eu tiver alguma pergunta a respeito de meus direitos como participante deste estudo de pesquisa, deverei contatar o Comitê de Ética para Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Curitiba, no telefone 3360-1800.

11) PARTICIPAÇÃO POR LIVRE OPÇÃO (OPÇÃO VOLUNTÁRIA PELO ESTUDO)

Meu filho (a) não precisa participar deste ou de qualquer outro estudo. Se eu decidir pela participação dele (a), e depois mudar de idéia, poderá deixar o estudo em qualquer momento. Se eu recusar a sua participação ou desistir no decorrer deste estudo, ele (a) não será penalizado ou perderá qualquer benefício para o qual seja candidato.

12) O QUE A SUA ASSINATURA SIGNIFICA:

A minha assinatura abaixo significa que eu compreendi a informação fornecida sobre este estudo e sobre este termo de consentimento. Se eu assinar este termo, isto significará que eu concordo em participar deste estudo.

Fui informado também que receberei uma cópia deste termo de consentimento.

CONSENTIMENTO

Compreendo os objetivos da pesquisa e sem ter recebido nenhuma pressão ou constrangimento concordo que meu filho(a) dela participe. Tenho consciência do meu direito de abandonar a pesquisa a qualquer momento se assim o desejar e que as informações colhidas guardarão o devido sigilo e confidencialidade. Os seus resultados podem ser publicados e apresentados em revistas e congressos técnicos.

Assinatura da genitora/responsável

Assinatura do médico/pesquisador

Assinatura de testemunha

Local e data



APÊNDICE 5 – CÁLCULOS DE SENSIBILIDADE, ESPECIFICIDADE E ACURÁCIA

Tosse	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	16 8,60%	64 34,41%	80 43,01%
NÃO	5 2,69%	101 54,30%	106 56,99%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	76,2%
ESPECIFICIDADE	61,2%
ACURÁCIA	62,9%

Sudorese	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	10 5,38%	26 13,98%	36 19,35%
NÃO	11 5,91%	139 74,73%	150 80,65%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	47,6%
ESPECIFICIDADE	84,2%
ACURÁCIA	80,1%

Tosse produtiva	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	14 7,53%	45 24,19%	59 31,72%
NÃO	7 3,76%	120 64,52%	127 68,28%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	66,7%
ESPECIFICIDADE	72,7%
ACURÁCIA	72,0%

Perda de peso	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	11 5,91%	25 13,44%	36 19,35%
NÃO	10 5,38%	140 75,27%	150 80,65%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	52,4%
ESPECIFICIDADE	84,8%
ACURÁCIA	81,2%

Tosse seca	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	2 1,08%	20 10,75%	22 11,83%
NÃO	19 10,22%	145 77,96%	164 88,17%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	9,5%
ESPECIFICIDADE	87,9%
ACURÁCIA	79,0%

Desnutrição	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,61%	3 1,61%	6 3,23%
NÃO	18 9,68%	162 87,10%	180 96,77%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	14,3%
ESPECIFICIDADE	98,2%
ACURÁCIA	88,7%

Febre	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	9 4,84%	22 11,83%	31 16,67%
NÃO	12 6,45%	143 76,88%	155 83,33%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	42,9%
ESPECIFICIDADE	86,7%
ACURÁCIA	81,7%

Anorexia	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	7 3,76%	14 7,53%	21 11,29%
NÃO	14 7,53%	151 81,18%	165 88,71%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	33,3%
ESPECIFICIDADE	91,5%
ACURÁCIA	84,9%

Adinamia	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	5 2,69%	7 3,76%	12 6,45%
NÃO	16 8,60%	158 84,95%	174 93,55%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	23,8%
ESPECIFICIDADE	95,8%
ACURÁCIA	87,6%

Ausculta alterada	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	7 3,76%	7 3,76%	14 7,53%
NÃO	14 7,53%	158 84,95%	172 92,47%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	33,3%
ESPECIFICIDADE	95,8%
ACURÁCIA	88,7%

História de Contato	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	18 9,68%	152 81,72%	170 91,40%
NÃO	3 1,61%	13 6,99%	16 8,60%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	85,7%
ESPECIFICIDADE	7,9%
ACURÁCIA	16,7%

História de múltiplos contatos	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	7 4,12%	28 16,47%	35 20,59%
NÃO	11 6,47%	124 72,94%	135 79,41%
Total	18 10,59%	152 89,41%	170 100,00%

SENSIBILIDADE	38,9%
ESPECIFICIDADE	81,6%
ACURÁCIA	77,1%

RxT alterado	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	18 9,68%	13 6,99%	31 16,67%
NÃO	3 1,61%	152 81,72%	155 83,33%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

HMG alterado	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	9 7,50%	27 22,50%	36 30,00%
NÃO	10 8,33%	74 61,67%	84 70,00%
Total	19 15,83%	101 84,17%	120 100,00%

SENSIBILIDADE	85,7%
ESPECIFICIDADE	92,1%
ACURÁCIA	91,4%

SENSIBILIDADE	47,4%
ESPECIFICIDADE	73,3%
ACURÁCIA	69,2%

RxT normal	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	2 1,08%	152 82,16%	154 83,24%
NÃO	18 9,73%	13 7,03%	31 16,76%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

VHS aumentado	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	9 9,68%	15 16,13%	24 25,81%
NÃO	6 6,45%	63 67,74%	69 74,19%
Total	15 16,13%	78 83,87%	93 100,00%

SENSIBILIDADE	10,0%
ESPECIFICIDADE	7,9%
ACURÁCIA	8,1%

SENSIBILIDADE	60,0%
ESPECIFICIDADE	80,8%
ACURÁCIA	77,4%

PT reatora	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	12 6,49%	136 73,51%	148 80,00%
NÃO	8 4,32%	29 15,68%	37 20,00%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

BAAR +	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	4 9,52%	NÃO 0,00%	4 9,52%
NÃO	13 30,95%	25 59,52%	38 90,48%
Total	17 40,48%	25 59,52%	42 100,00%

SENSIBILIDADE	60,0%
ESPECIFICIDADE	17,6%
ACURÁCIA	22,2%

SENSIBILIDADE	23,5%
ESPECIFICIDADE	100,0%
ACURÁCIA	69,0%

Cultura +	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	4 11,76%	NÃO 0,00%	4 11,76%
NÃO	11 32,35%	19 55,88%	30 88,24%
Total	15 44,12%	19 55,88%	34 100,00%

SENSIBILIDADE	26,7%
ESPECIFICIDADE	100,0%
ACURÁCIA	67,6%

MS 30 mod	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	20 10,75%	14 7,53%	34 18,28%
NÃO	SIM 0,54%	151 81,18%	152 81,72%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	95,2%
ESPECIFICIDADE	91,5%
ACURÁCIA	91,9%

MS 30	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	20 10,75%	14 7,53%	34 18,28%
NÃO	SIM 0,54%	151 81,18%	152 81,72%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	95,2%
ESPECIFICIDADE	91,5%
ACURÁCIA	91,9%

MS 40 mod	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	16 8,60%	7 3,76%	23 12,37%
NÃO	5 2,69%	158 84,95%	163 87,63%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	76,2%
ESPECIFICIDADE	95,8%
ACURÁCIA	93,5%

MS 40	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	15 8,06%	5 2,69%	20 10,75%
NÃO	6 3,23%	160 86,02%	166 89,25%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	71,4%
ESPECIFICIDADE	97,0%
ACURÁCIA	94,1%

IUATLD S	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	5 2,69%	2 1,08%	7 3,76%
NÃO	16 8,60%	163 87,63%	179 96,24%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	23,8%
ESPECIFICIDADE	98,8%
ACURÁCIA	90,3%

IUATLD I	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	6 3,23%	7 3,76%	13 6,99%
NÃO	15 8,06%	158 84,95%	173 93,01%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	28,6%
ESPECIFICIDADE	95,8%
ACURÁCIA	88,2%

Sem queixas	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,61%	93 50,00%	96 51,61%
NÃO	18 9,68%	72 38,71%	90 48,39%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	14,3%
ESPECIFICIDADE	43,6%
ACURÁCIA	40,3%

Qualquer queixa	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	18 9,68%	72 38,71%	90 48,39%
NÃO	3 1,61%	93 50,00%	96 51,61%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	85,7%
ESPECIFICIDADE	56,4%
ACURÁCIA	59,7%

Apenas 1 queixa	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,61%	29 15,59%	32 17,20%
NÃO	18 9,68%	136 73,12%	154 82,80%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	14,3%
ESPECIFICIDADE	82,4%
ACURÁCIA	74,7%

2 queixas quaisquer	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	2 1,08%	17 9,14%	19 10,22%
NÃO	19 10,22%	148 79,57%	167 89,78%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	9,5%
ESPECIFICIDADE	89,7%
ACURÁCIA	80,6%

3 ou + queixas	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	13 6,99%	26 13,98%	39 20,97%
NÃO	8 4,30%	139 74,73%	147 79,03%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	61,9%
ESPECIFICIDADE	84,2%
ACURÁCIA	81,7%

Tosse + sudorese + perda de peso + febre	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	4 2,15%	4 2,15%	8 4,30%
NÃO	17 9,14%	161 86,56%	178 95,70%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	19,NÃO%
ESPECIFICIDADE	97,6%
ACURÁCIA	88,7%

Tosse + perda de peso + febre	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	2 1,08%	6 3,23%	8 4,30%
NÃO	19 10,22%	159 85,48%	178 95,70%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	9,5%
ESPECIFICIDADE	96,4%
ACURÁCIA	86,6%

Tosse + sudorese + perda de peso	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,61%	6 3,23%	9 4,84%
NÃO	18 9,68%	159 85,48%	177 95,16%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	14,3%
ESPECIFICIDADE	96,4%
ACURÁCIA	87,1%

Sudorese + perda de peso + febre	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	NÃO 0,00%	2 1,08%	2 1,08%
NÃO	21 11,29%	163 87,63%	184 98,92%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	0,0%
ESPECIFICIDADE	98,8%
ACURÁCIA	87,6%

Tosse + sudorese + febre	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	6 3,23%	10 5,38%	16 8,60%
NÃO	15 8,06%	155 83,33%	170 91,40%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	28,6%
ESPECIFICIDADE	93,9%
ACURÁCIA	86,6%

Tosse + sudorese	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	SIM 0,54%	7 3,76%	8 4,30%
NÃO	20 10,75%	158 84,95%	178 95,70%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	4,8%
ESPECIFICIDADE	95,8%
ACURÁCIA	85,5%

Tosse + febre	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	SIM 0,54%	4 2,15%	5 2,69%
NÃO	20 10,75%	161 86,56%	181 97,31%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	4,8%
ESPECIFICIDADE	97,6%
ACURÁCIA	87,1%

Sudorese + perda de peso	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	SIM 0,54%	SIM 0,54%	2 1,08%
NÃO	20 10,75%	164 88,17%	184 98,92%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	4,8%
ESPECIFICIDADE	99,4%
ACURÁCIA	88,7%

Tosse + perda de peso	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,61%	6 3,23%	9 4,84%
NÃO	18 9,68%	159 85,48%	177 95,16%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	14,3%
ESPECIFICIDADE	96,4%
ACURÁCIA	87,1%

Sudorese + febre	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	NÃO 0,00%	NÃO 0,00%	NÃO 0,00%
NÃO	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	0,0%
ESPECIFICIDADE	100,0%
ACURÁCIA	88,7%

Perda de peso + febre	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	NÃO 0,00%	NÃO 0,00%	NÃO 0,00%
NÃO	18 9,84%	165 90,16%	183 100,00%
Total	18 9,84%	165 90,16%	183 100,00%

SENSIBILIDADE	0,0%
ESPECIFICIDADE	100,0%
ACURÁCIA	90,2%

Queixa + Epidemiologia + PT + RxT	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	4 2,16%	NÃO 0,00%	4 2,16%
NÃO	16 8,65%	165 89,19%	181 97,84%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	20,0%
ESPECIFICIDADE	100,0%
ACURÁCIA	91,4%

Queixa + Epidemiologia + PT (RxT nl)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,62%	46 24,86%	49 26,49%
NÃO	17 9,19%	119 64,32%	136 73,51%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	15,0%
ESPECIFICIDADE	72,1%
ACURÁCIA	65,9%

Queixa + Epidemiologia + RxT (indep PT)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	12 6,49%	SIM 0,54%	13 7,03%
NÃO	8 4,32%	164 88,65%	172 92,97%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	60,0%
ESPECIFICIDADE	99,4%
ACURÁCIA	95,1%

Queixa + Epidemiologia + PT (indep RxT)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	7 3,78%	46 24,86%	53 28,65%
NÃO	13 7,03%	119 64,32%	132 71,35%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	35,0%
ESPECIFICIDADE	72,1%
ACURÁCIA	68,1%

Queixa + PT + RxT (epidemiologia -)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	2 1,08%	8 4,32%	10 5,41%
NÃO	18 9,73%	157 84,86%	175 94,59%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	10,0%
ESPECIFICIDADE	95,2%
ACURÁCIA	85,9%

Queixa + Epidemiologia + RxT (PT NR)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	7 3,78%	SIM 0,54%	8 4,32%
NÃO	13 7,03%	164 88,65%	177 95,68%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	35,0%
ESPECIFICIDADE	99,4%
ACURÁCIA	92,4%

Queixa + PT + RxT (indep epidemiologia)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	6 3,24%	2 1,08%	8 4,32%
NÃO	14 7,57%	163 88,11%	177 95,68%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	30,0%
ESPECIFICIDADE	98,8%
ACURÁCIA	91,4%

Epidemiologia + PT + RxT (sem queixas)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,62%	5 2,70%	8 4,32%
NÃO	17 9,19%	160 86,49%	177 95,68%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	15,0%
ESPECIFICIDADE	97,0%
ACURÁCIA	88,1%

Epidemiologia + PT + RxT (indep queixas)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	7 3,78%	5 2,70%	12 6,49%
NÃO	13 7,03%	160 86,49%	173 93,51%
Total	20 10,81%	165 89,19%	185 100,00%

SENSIBILIDADE	35,0%
ESPECIFICIDADE	97,0%
ACURÁCIA	90,3%

Queixa + Epidemiologia + PT + RxT + VHS	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	SIM 1,08%	NÃO 0,00%	SIM 1,08%
NÃO	14 15,05%	78 83,87%	92 98,92%
Total	15 16,13%	78 83,87%	93 100,00%

SENSIBILIDADE	6,7%
ESPECIFICIDADE	100,0%
ACURÁCIA	84,9%

Queixa + VHS + epidemio (indep dos demais)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	6 6,45%	8 8,60%	14 15,05%
NÃO	9 9,68%	70 75,27%	79 84,95%
Total	15 16,13%	78 83,87%	93 100,00%

SENSIBILIDADE	40,0%
ESPECIFICIDADE	89,7%
ACURÁCIA	81,7%

Tosse + sudorese + anorexia	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,61%	7 3,76%	10 5,38%
NÃO	18 9,68%	158 84,95%	176 94,62%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	14,3%
ESPECIFICIDADE	95,8%
ACURÁCIA	86,6%

Queixa + epidemiologia (indep dos demais)	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	15 8,06%	63 33,87%	78 41,94%
NÃO	6 3,23%	102 54,84%	108 58,06%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	71,4%
ESPECIFICIDADE	61,8%
ACURÁCIA	62,9%

Anorexia + perda de peso + tosse	Padrão ouro		
	TB	NTB	Total
SIM	3 1,61%	2 1,08%	5 2,69%
NÃO	18 9,68%	163 87,63%	181 97,31%
Total	21 11,29%	165 88,71%	186 100,00%

SENSIBILIDADE	14,3%
ESPECIFICIDADE	98,8%
ACURÁCIA	89,2%

Nota:

BAAR – Baciloscopia

Epidemio - Epidemiologia

HMG – Hemograma

Indep – Independente

IUATLD I – Escore da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* inicial

IUATLD S – Escore da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* sequencial

MS – Escore do Ministério da Saúde

30 – considerado tuberculose com 30 pontos

40 – considerado tuberculose com 40 pontos

MS mod – Escore modificado pelo autor

NR – Não reator

NTB – Grupo de não doentes

PT – Prova tuberculínica

Queixas – Presença de algum sinal ou sintoma

RxT – Radiografia de tórax

TB – Grupo de doentes

VHS – Velocidade de hemossedimentação

APÊNDICE 6 – VALORES PREDITIVOS POSITIVO E NEGATIVO

PREVALÊNCIA 11%

Tosse	PADRÃO OURO			S	76,2	Ausculta alterada	PADRÃO OURO			S	33,3	
	TB	NTB	Total	E	61,2		TB	NTB	Total	E	95,8	
	1	42	173	215	VPP	19,5	1	18	19	37	VPP	49,3
	0	13	272	285			0	37	426	463		
	Total	55	445	500			Total	55	445	500		
				VPN	95,4					VPN		

Sudorese	PADRÃO OURO			S	47,6	Pelo menos 1 queixa	PADRÃO OURO			S	85,7	
	TB	NTB	Total	E	84,2		TB	NTB	Total	E	56,4	
	1	26	70	96	VPP	27,2	1	47	194	241	VPP	19,5
	0	29	375	404			0	8	251	259		
	Total	55	445	500			Total	55	445	500		
				VPN	92,9					VPN		

Perda de Peso	PADRÃO OURO			S	52,4	Apenas 1 queixa	PADRÃO OURO			S	14,3	
	TB	NTB	Total	E	84,9		TB	NTB	Total	E	82,4	
	1	29	67	96	VPP	29,9	1	8	78	86	VPP	9,1
	0	26	378	404			0	47	367	414		
	Total	55	445	500			Total	55	445	500		
				VPN	93,5					VPN		

Desnutrição	PADRÃO OURO			S	14,3	Apenas 2 queixas	PADRÃO OURO			S	9,5	
	TB	NTB	Total	E	98,2		TB	NTB	Total	E	89,4	
	1	8	8	16	VPP	49,2	1	5	47	52	VPP	10,0
	0	47	437	484			0	50	398	448		
	Total	55	445	500			Total	55	445	500		
				VPN	90,3					VPN		

Febre	PADRÃO OURO			S	42,9	3 queixas ou mais	PADRÃO OURO			S	61,9	
	TB	NTB	Total	E	86,7		TB	NTB	Total	E	84,2	
	1	24	59	83	VPP	28,4	1	34	70	104	VPP	32,7
	0	31	386	417			0	21	375	396		
	Total	55	445	500			Total	55	445	500		
				VPN	92,5					VPN		

Anorexia	PADRÃO OURO			S	33,3	Tosse + sudorese + anorexia	PADRÃO OURO			S	14,3	
	TB	NTB	Total	E	91,5		TB	NTB	Total	E	95,8	
	1	18	38	56	VPP	32,7	1	8	19	27	VPP	29,4
	0	37	407	444			0	47	426	473		
	Total	55	445	500			Total	55	445	500		
				VPN	91,7					VPN		

Adinamia	PADRÃO OURO			S	23,8	Tosse + anorexia + perda peso	PADRÃO OURO			S	14,3	
	TB	NTB	Total	E	95,8		TB	NTB	Total	E	98,8	
	1	13	19	32	VPP	41,0	1	8	5	13	VPP	59,5
	0	42	426	468			0	47	440	487		
	Total	55	445	500			Total	55	445	500		
				VPN	91,0					VPN		

Contato	PADRÃO OURO			S	85,7	Qx + ep + PT + RxT	PADRÃO OURO			S	20,0
	TB	NTB	Total	E	7,9		TB	NTB	Total	E	100,0
1	47	410	457			1	11	0	11		
0	8	35	43	VPP	10,3	0	44	445	489	VPP	100,0
Total	55	445	500	VPN	81,7	Total	55	445	500	VPN	91,0

Múltiplos contatos	PADRÃO OURO			S	38,9	Qx + ep + PT + RxT + VHS	PADRÃO OURO			S	6,7
	TB	NTB	Total	E	81,6		TB	NTB	Total	E	100,0
1	21	82	103			1	4	0	4		
0	34	363	397	VPP	20,7	0	51	445	496	VPP	100,0
Total	55	445	500	VPN	91,5	Total	55	445	500	VPN	89,7

RxT aletrado	PADRÃO OURO			S	85,7	Qx + ep + PT + RxT nl	PADRÃO OURO			S	15,0
	TB	NTB	Total	E	91,1		TB	NTB	Total	E	72,1
1	47	40	87			1	8	124	132		
0	8	405	413	VPP	54,4	0	47	321	368	VPP	6,2
Total	55	445	500	VPN	98,1	Total	55	445	500	VPN	87,3

PT +	PADRÃO OURO			S	60,0	Qx + ep + PT (indep. RxT)	PADRÃO OURO			S	35,0
	TB	NTB	Total	E	17,6		TB	NTB	Total	E	72,2
1	33	367	400			1	19	124	143		
0	22	78	100	VPP	8,3	0	36	321	357	VPP	13,4
Total	55	445	500	VPN	78,1	Total	55	445	500	VPN	90,0

HMG alt	PADRÃO OURO			S	43,4	Qx + ep + RxT + PT-	PADRÃO OURO			S	35,0
	TB	NTB	Total	E	73,3		TB	NTB	Total	E	99,4
1	24	119	143			1	19	3	22		
0	31	326	357	VPP	16,7	0	36	442	478	VPP	87,6
Total	55	445	500	VPN	91,3	Total	55	445	500	VPN	92,5

VHS aum	PADRÃO OURO			S	60,0	Qx + ep + RxT (indep PT)	PADRÃO OURO			S	60,0
	TB	NTB	Total	E	80,8		TB	NTB	Total	E	99,4
1	33	86	119			1	33	3	36		
0	22	359	381	VPP	27,8	0	22	442	464	VPP	92,4
Total	55	445	500	VPN	94,2	Total	55	445	500	VPN	95,3

BAAR	PADRÃO OURO			S	23,5	Qx + PT + RxT (s/ ep)	PADRÃO OURO			S	10,0
	TB	NTB	Total	E	100,0		TB	NTB	Total	E	95,2
1	13	0	13			1	6	22	27		
0	42	445	487	VPP	100,0	0	50	423	473	VPP	20,3
Total	55	445	500	VPN	91,4	Total	55	445	500	VPN	89,5

Cultura	PADRÃO OURO			S	26,7	Qx + PT + RxT (indep. ep)	PADRÃO OURO			S	30,0
	TB	NTB	Total	E	100,0		TB	NTB	Total	E	98,8
1	15	0	15			1	17	5	22		
0	40	445	485	VPP	100,0	0	39	440	478	VPP	75,4
Total	55	445	500	VPN	91,7	Total	55	445	500	VPN	91,9

Ep + PT + RxT (s/ qx)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	8	13	22		
0	47	432	478	VPP	38,0
Total	55	445	500	VPN	90,2

IUATLD	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	13	5	18		
0	42	440	482	VPP	70,9
Total	55	445	500	VPN	91,3

Ep + PT + RxT (ind qx)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	19	13	33		
0	36	432	467	VPP	58,8
Total	55	445	500	VPN	92,3

IUATLD I	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	16	19	34		
0	39	426	466	VPP	45,6
Total	55	445	500	VPN	91,6

Qx + ep + VHS	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	22	46	68		
0	33	399	432	VPP	32,5
Total	55	445	500	VPN	92,4

Qx + epidemia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	39	170	209		
0	16	275	291	VPP	18,8
Total	55	445	500	VPN	94,6

MS 30	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	52	38	90		
0	3	407	410	VPP	58,1
Total	55	445	500	VPN	99,4

MS 40	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	39	13	53		
0	16	432	447	VPP	74,4
Total	55	445	500	VPN	96,5

MS mod 30	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	52	38	90		
0	3	407	410	VPP	58,1
Total	55	445	500	VPN	99,4

MS mod 40	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	42	19	61		
0	13	426	439	VPP	69,0
Total	55	445	500	VPN	97,0

PREVALÊNCIA 1%

Tosse	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	4	192	196	VPP	1,9
0	1	303	304		
Total	5	495	500		
				VPN	99,6

Pelo menos 1 queixa	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	4	216	220	VPP	1,9
0	1	279	280		
Total	5	495	500		
				VPN	99,7

Sudorese	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	78	80	VPP	3,0
0	3	417	420		
Total	5	495	500		
				VPN	99,4

Apenas 1 queixa	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	87	88	VPP	0,8
0	4	408	412		
Total	5	495	500		
				VPN	99,0

Perda de Peso	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	3	75	78	VPP	3,4
0	2	420	422		
Total	5	495	500		
				VPN	99,4

Apenas 2 queixas	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	0	52	53	VPP	0,9
0	5	443	447		
Total	5	495	500		
				VPN	99,0

Desnutrição	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	9	10	VPP	7,3
0	4	486	490		
Total	5	495	500		
				VPN	99,1

3 queixas ou mais	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	3	78	81	VPP	3,8
0	2	417	419		
Total	5	495	500		
				VPN	99,5

Febre	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	66	68	VPP	3,1
0	3	429	432		
Total	5	495	500		
				VPN	99,3

Tosse + sudorese + anorexia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	21	22	VPP	3,3
0	4	474	478		
Total	5	495	500		
				VPN	99,1

Anorexia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	42	44	VPP	3,8
0	3	453	456		
Total	5	495	500		
				VPN	99,3

Tosse + anorexia + perda peso	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	6	7	VPP	10,7
0	4	489	493		
Total	5	495	500		
				VPN	99,1

Adinamia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	21	22	VPP	5,4
0	4	474	478		
Total	5	495	500		
				VPN	99,2

Ausculta alterada	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	21	23	VPP	7,4
0	3	474	477		
Total	5	495	500		
				VPN	99,3

Contato	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	4	456	460		
0	1	39	40	VPP	0,9
Total	5	495	500	VPN	98,2

Qx + ep + PT + RxT	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	0	1		
0	4	495	499	VPP	100,0
Total	5	495	500	VPN	99,2

Múltiplos contatos	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	91	93		
0	3	404	407	VPP	2,1
Total	5	495	500	VPN	99,2

Qx + ep + PT + RxT + VHS	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	0	0	0		
0	5	495	500	VPP	100,0
Total	5	495	500	VPN	99,1

RxT aletrado	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	4	44	48		
0	1	451	452	VPP	8,9
Total	5	495	500	VPN	99,8

Qx + ep + PT + RxT nl	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	138	139		
0	4	357	361	VPP	0,5
Total	5	495	500	VPN	98,8

PT +	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	3	408	411		
0	2	87	89	VPP	0,7
Total	5	495	500	VPN	97,8

Qx + ep + PT (indep. RxT)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	138	140		
0	3	357	360	VPP	1,3
Total	5	495	500	VPN	99,1

HMG alt	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	132	134		
0	3	363	366	VPP	1,6
Total	5	495	500	VPN	99,2

Qx + ep + RxT + PT-	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	3	5		
0	3	492	495	VPP	36,7
Total	5	495	500	VPN	99,3

VHS aum	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	3	95	98		
0	2	400	402	VPP	3,1
Total	5	495	500	VPN	99,5

Qx + ep + RxT (indep PT)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	3	3	6		
0	2	492	494	VPP	49,8
Total	5	495	500	VPN	99,6

BAAR	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	0	1		
0	4	495	499	VPP	100,0
Total	5	495	500	VPN	99,2

Qx + PT + RxT (s/ ep)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	24	25		
0	5	471	475	VPP	2,0
Total	5	495	500	VPN	99,1

Cultura	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	0	1		
0	4	495	499	VPP	100,0
Total	5	495	500	VPN	99,3

Qx + PT + RxT (indep. ep)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	6	7		
0	4	489	493	VPP	20,0
Total	5	495	500	VPN	99,3

Ep + PT + RxT (s/ qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	1	15	16		
0	4	480	484	VPP	4,8
Total	5	495	500	VPN	99,1

IUATLD	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	1	6	7		
0	4	489	493	VPP	16,6
Total	5	495	500	VPN	99,2

Ep + PT + RxT (ind qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	15	17		
0	3	480	483	VPP	10,4
Total	5	495	500	VPN	99,3

IUATLD I	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	1	21	22		
0	4	474	478	VPP	6,4
Total	5	495	500	VPN	99,3

Qx + ep + VHS	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	51	53		
0	3	444	447	VPP	3,8
Total	5	495	500	VPN	99,3

Qx + epidemio	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	189	193		
0	1	306	307	VPP	1,9
Total	5	495	500	VPN	99,5

MS 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	5	42	47		
0	0	453	453	VPP	10,2
Total	5	495	500	VPN	99,9

MS 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	15	19		
0	1	480	481	VPP	19,2
Total	5	495	500	VPN	99,7

MS mod 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	5	42	47		
0	0	453	453	VPP	10,2
Total	5	495	500	VPN	99,9

MS mod 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	21	25		
0	1	474	475	VPP	15,4
Total	5	495	500	VPN	99,7

PREVALÊNCIA 2%

Tosse	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	8	190	198	VPP	3,9
0	2	300	302		
Total	10	490	500		
				VPN	99,2

Pelo menos 1 queixa	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	9	214	222	VPP	3,9
0	1	276	278		
Total	10	490	500		
				VPN	99,5

Sudorese	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	5	77	82	VPP	5,8
0	5	413	418		
Total	10	490	500		
				VPN	98,7

Apenas 1 queixa	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	86	88	VPP	1,6
0	9	404	412		
Total	10	490	500		
				VPN	97,9

Perda de Peso	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	5	74	79	VPP	6,6
0	5	416	421		
Total	10	490	500		
				VPN	98,9

Apenas 2 queixas	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	52	53	VPP	1,8
0	9	438	447		
Total	10	490	500		
				VPN	98,0

Desnutrição	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	9	10	VPP	13,8
0	9	481	490		
Total	10	490	500		
				VPN	98,2

3 queixas ou mais	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	6	77	83	VPP	7,4
0	4	413	417		
Total	10	490	500		
				VPN	99,1

Febre	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	4	65	70	VPP	6,2
0	6	425	430		
Total	10	490	500		
				VPN	98,7

Tosse + sudorese + anorexia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	21	22	VPP	6,4
0	9	469	478		
Total	10	490	500		
				VPN	98,2

Anorexia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	3	42	45	VPP	7,4
0	7	448	455		
Total	10	490	500		
				VPN	98,5

Tosse + anorexia + perda peso	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	1	6	7	VPP	19,6
0	9	484	493		
Total	10	490	500		
				VPN	98,3

Adinamia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	2	21	23	VPP	10,3
0	8	469	477		
Total	10	490	500		
				VPN	98,4

Ausculta alterada	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	3	21	24	VPP	13,8
0	7	469	476		
Total	10	490	500		
				VPN	98,6

Contato	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	9	451	460	VPP	1,9
0	1	39	40		
Total	10	490	500		
				VPN	96,4

Qx + ep + PT + RxT	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	0	2	VPP	100,0
0	8	490	498		
Total	10	490	500		
				VPN	98,4

Múltiplos contatos	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	90	94	VPP	4,1
0	6	400	406		
Total	10	490	500		
				VPN	98,5

Qx + ep + PT + RxT + VHS	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	1	0	1	VPP	100,0
0	9	490	499		
Total	10	490	500		
				VPN	98,1

RxT aletrado	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	9	44	52	VPP	16,5
0	1	446	448		
Total	10	490	500		
				VPN	99,7

Qx + ep + PT + RxT nl	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	137	138	VPP	1,1
0	9	353	362		
Total	10	490	500		
				VPN	97,7

PT +	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	6	404	410	VPP	1,5
0	4	86	90		
Total	10	490	500		
				VPN	95,6

Qx + ep + PT (indep. RxT)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	136	140	VPP	2,5
0	7	354	360		
Total	10	490	500		
				VPN	98,2

HMG alt	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	131	135	VPP	3,2
0	6	359	365		
Total	10	490	500		
				VPN	98,4

Qx + ep + RxT + PT-	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	3	6	VPP	53,9
0	7	487	494		
Total	10	490	500		
				VPN	98,7

VHS aum	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	6	94	100	VPP	6,0
0	4	396	400		
Total	10	490	500		
				VPN	99,0

Qx + ep + RxT (indep PT)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	6	3	9	VPP	66,7
0	4	487	491		
Total	10	490	500		
				VPN	99,2

BAAR	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	0	2	VPP	100,0
0	8	490	498		
Total	10	490	500		
				VPN	98,5

Qx + PT + RxT (s/ ep)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	1	24	25	VPP	4,0
0	9	466	475		
Total	10	490	500		
				VPN	98,1

Cultura	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	3	0	3	VPP	100,0
0	7	490	497		
Total	10	490	500		
				VPN	98,5

Qx + PT + RxT (indep. ep)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	3	6	9	VPP	33,6
0	7	484	491		
Total	10	490	500		
				VPN	98,6

Ep + PT + RxT (s/ qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	15	16		
0	9	475	484	VPP	9,2
Total	10	490	500	VPN	98,2

IUATLD	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	6	8		
0	8	484	492	VPP	28,7
Total	10	490	500	VPN	98,5

Ep + PT + RxT (ind qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	15	18		
0	7	475	482	VPP	19,1
Total	10	490	500	VPN	98,7

IUATLD I	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	3	21	23		
0	7	469	477	VPP	12,2
Total	10	490	500	VPN	98,5

Qx + ep + VHS	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	50	54		
0	6	440	446	VPP	7,4
Total	10	490	500	VPN	98,7

Qx + epidemia	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	7	187	194		
0	3	303	306	VPP	3,7
Total	10	490	500	VPN	99,1

MS 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	10	42	51		
0	0	448	449	VPP	18,6
Total	10	490	500	VPN	99,9

MS s 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	7	15	22		
0	3	475	478	VPP	32,5
Total	10	490	500	VPN	99,4

MS mod 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	10	42	51		
0	0	448	449	VPP	18,6
Total	10	490	500	VPN	99,9

MS mod 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	8	21	28		
0	2	469	472	VPP	26,8
Total	10	490	500	VPN	99,5

PREVALÊNCIA DE 5%

Tosse	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	19	184	203	VPP	9,4
0	6	291	297		
Total	25	475	500		
				VPN	98,0

Pelo menos 1 queixa	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	21	207	229	VPP	9,4
0	4	268	271		
Total	25	475	500		
				VPN	98,7

Sudorese	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	12	75	87	VPP	13,7
0	13	400	413		
Total	25	475	500		
				VPN	96,8

Apenas 1 queixa	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	84	87	VPP	4,1
0	21	391	413		
Total	25	475	500		
				VPN	94,8

Perda de Peso	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	13	72	85	VPP	15,4
0	12	403	415		
Total	25	475	500		
				VPN	97,1

Apenas 2 queixas	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	50	53	VPP	4,5
0	23	425	447		
Total	25	475	500		
				VPN	94,9

Desnutrição	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	9	12	VPP	29,2
0	21	466	488		
Total	25	475	500		
				VPN	95,6

3 queixas ou mais	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	15	75	90	VPP	17,1
0	10	400	410		
Total	25	475	500		
				VPN	97,7

Febre	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	11	63	74	VPP	14,5
0	14	412	426		
Total	25	475	500		
				VPN	96,6

Tosse + sudorese + anorexia	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	20	24	VPP	15,1
0	21	455	476		
Total	25	475	500		
				VPN	95,5

Anorexia	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	8	40	49	VPP	17,1
0	17	435	451		
Total	25	475	500		
				VPN	96,3

Tosse + anorexia + perda peso	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	6	9	VPP	38,5
0	21	469	491		
Total	25	475	500		
				VPN	95,6

Adinamia	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	6	20	26	VPP	22,8
0	19	455	474		
Total	25	475	500		
				VPN	96,0

Ausculta alterada	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	8	20	28	VPP	29,3
0	17	455	472		
Total	25	475	500		
				VPN	96,5

Contato	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	21	438	459	VPP	4,7
0	4	37	41		
Total	25	475	500		
				VPN	91,3

Qx + ep + PT + RxT	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	5	0	5	VPP	100,0
0	20	475	495		
Total	25	475	500		
				VPN	96,0

Múltiplos contatos	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	10	87	97	VPP	10,0
0	15	388	403		
Total	25	475	500		
				VPN	96,2

Qx + ep + PT + RxT + VHS	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	2	0	2	VPP	100,0
0	23	475	498		
Total	25	475	500		
				VPN	95,3

RxT aletrado	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	21	42	64	VPP	33,7
0	4	433	436		
Total	25	475	500		
				VPN	99,2

Qx + ep + PT + RxT nl	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	132	136	VPP	2,8
0	21	343	364		
Total	25	475	500		
				VPN	94,2

PT +	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	15	391	406	VPP	3,7
0	10	84	94		
Total	25	475	500		
				VPN	89,3

Qx + ep + PT (indep. RxT)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	9	132	141	VPP	6,2
0	16	343	359		
Total	25	475	500		
				VPN	95,5

HMG alt	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	11	127	138	VPP	7,9
0	14	348	362		
Total	25	475	500		
				VPN	96,1

Qx + ep + RxT + PT-	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	9	3	12	VPP	75,1
0	16	472	488		
Total	25	475	500		
				VPN	96,7

VHS aum	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	15	91	106	VPP	14,1
0	10	384	394		
Total	25	475	500		
				VPN	97,5

Qx + ep + RxT (indep PT)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	15	3	18	VPP	83,8
0	10	472	482		
Total	25	475	500		
				VPN	97,9

BAAR	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	6	0	6	VPP	100,0
0	19	475	494		
Total	25	475	500		
				VPN	96,1

Qx + PT + RxT (s/ ep)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	3	23	26	VPP	9,8
0	23	452	474		
Total	25	475	500		
				VPN	95,3

Cultura	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	7	0	7	VPP	100,0
0	18	475	493		
Total	25	475	500		
				VPN	96,3

Qx + PT + RxT (indep. ep)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	8	6	13	VPP	56,6
0	18	469	487		
Total	25	475	500		
				VPN	96,4

Ep + PT + RxT (s/ qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	4	14	18		
0	21	461	482	VPP	20,7
Total	25	475	500	VPN	95,6

IUATLD	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	6	6	12		
0	19	469	488	VPP	50,9
Total	25	475	500	VPN	96,1

Ep + PT + RxT (ind qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	9	14	23		
0	16	461	477	VPP	37,8
Total	25	475	500	VPN	96,6

IUATLD I	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	7	20	27		
0	18	455	473	VPP	26,3
Total	25	475	500	VPN	96,2

Qx + ep + VHS	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	10	49	59		
0	15	426	441	VPP	17,0
Total	25	475	500	VPN	96,6

Qx + epidemia	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	18	181	199		
0	7	294	301	VPP	9,0
Total	25	475	500	VPN	97,6

MS 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	24	40	64		
0	1	435	436	VPP	37,2
Total	25	475	500	VPN	99,7

MS 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	18	14	32		
0	7	461	468	VPP	55,4
Total	25	475	500	VPN	98,5

MS mod 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	24	40	64		
0	1	435	436	VPP	37,2
Total	25	475	500	VPN	99,7

MS mod 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	19	20	39		
0	6	455	461	VPP	48,6
Total	25	475	500	VPN	98,7

PREVALÊNCIA 15%

Tosse	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	57	165	222		
0	18	260	278	VPP	25,7
Total	75	425	500	VPN	93,6

Pelo menos 1 queixa	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	64	185	250		
0	11	240	250	VPP	25,7
Total	75	425	500	VPN	95,7

Sudorese	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	36	67	103		
0	39	358	397	VPP	34,8
Total	75	425	500	VPN	90,1

Apenas 1 queixa	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	11	75	85		
0	64	350	415	VPP	12,5
Total	75	425	500	VPN	84,5

Perda de Peso	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	39	64	104		
0	36	361	396	VPP	37,9
Total	75	425	500	VPN	91,0

Apenas 2 queixas	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	7	45	52		
0	68	380	448	VPP	13,7
Total	75	425	500	VPN	84,8

Desnutrição	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	11	8	18		
0	64	417	482	VPP	58,1
Total	75	425	500	VPN	86,7

3 queixas ou mais	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	46	67	113		
0	29	358	387	VPP	40,9
Total	75	425	500	VPN	92,6

Febre	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	32	57	89		
0	43	368	411	VPP	36,2
Total	75	425	500	VPN	89,6

Tosse + sudorese + anorexia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	11	18	29		
0	64	407	471	VPP	37,3
Total	75	425	500	VPN	86,4

Anorexia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	25	36	61		
0	50	389	439	VPP	41,0
Total	75	425	500	VPN	88,6

Tosse + anorexia + perda peso	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	11	5	16		
0	64	420	484	VPP	67,8
Total	75	425	500	VPN	86,7

Adinamia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	18	18	36		
0	57	407	464	VPP	49,8
Total	75	425	500	VPN	87,7

Ausculta alterada	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	25	18	43		
0	50	407	457	VPP	58,1
Total	75	425	500	VPN	89,1

Contato	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	64	392	456		
0	11	33	44	VPP	14,1
Total	75	425	500	VPN	75,8

Qx + ep + PT + RxT	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	15	0	15		
0	60	425	485	VPP	100,0
Total	75	425	500	VPN	87,6

Múltiplos contatos	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	29	78	107		
0	46	347	393	VPP	27,1
Total	75	425	500	VPN	88,3

Qx + ep + PT + RxT + VHS	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	5	0	5		
0	70	425	495	VPP	100,0
Total	75	425	500	VPN	85,9

RxT aletrado	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	64	38	102		
0	11	387	398	VPP	63,0
Total	75	425	500	VPN	97,3

Qx + ep + PT + RxT nl	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	11	118	130		
0	64	307	370	VPP	8,7
Total	75	425	500	VPN	82,8

PT +	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	45	350	395		
0	30	75	105	VPP	11,4
Total	75	425	500	VPN	71,4

Qx + ep + PT (indep. RxT)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	26	118	145		
0	49	307	355	VPP	18,2
Total	75	425	500	VPN	86,3

HMG alt	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	33	114	146		
0	42	311	354	VPP	22,3
Total	75	425	500	VPN	88,0

Qx + ep + RxT + PT-	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	26	3	29		
0	49	422	471	VPP	91,0
Total	75	425	500	VPN	89,7

VHS aum	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	45	82	127		
0	30	343	373	VPP	35,5
Total	75	425	500	VPN	92,0

Qx + ep + RxT (indep PT)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	45	3	48		
0	30	422	452	VPP	94,6
Total	75	425	500	VPN	93,4

BAAR	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	18	0	18		
0	57	425	482	VPP	100,0
Total	75	425	500	VPN	88,1

Qx + PT + RxT (s/ ep)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	8	21	28		
0	68	404	472	VPP	26,7
Total	75	425	500	VPN	85,7

Cultura	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	20	0	20		
0	55	425	480	VPP	100,0
Total	75	425	500	VPN	88,5

Qx + PT + RxT (indep. ep)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	23	5	28		
0	53	420	472	VPP	81,4
Total	75	425	500	VPN	88,9

Ep + PT + RxT (s/ qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	11	13	24		
0	64	412	476	VPP	46,6
Total	75	425	500	VPN	86,6

IUATLD	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	18	5	23		
0	57	420	477	VPP	77,6
Total	75	425	500	VPN	88,0

Ep + PT + RxT (ind qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	26	13	39		
0	49	412	461	VPP	67,1
Total	75	425	500	VPN	89,4

IUATLD I	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	21	18	39		
0	54	407	461	VPP	54,5
Total	75	425	500	VPN	88,4

Qx + ep + VHS	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	30	44	74		
0	45	381	426	VPP	40,8
Total	75	425	500	VPN	89,4

Qx + epidemio	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	54	162	216		
0	21	263	284	VPP	24,8
Total	75	425	500	VPN	92,5

MS 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	71	36	107		
0	4	389	393	VPP	66,5
Total	75	425	500	VPN	99,1

MS 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	54	13	66		
0	21	412	434	VPP	80,6
Total	75	425	500	VPN	95,1

MS mod 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	71	36	107		
0	4	389	393	VPP	66,5
Total	75	425	500	VPN	99,1

MS mod 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	57	18	75		
0	18	407	425	VPP	76,0
Total	75	425	500	VPN	95,8

PREVALÊNCIA 50%

Tosse	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	190	97	287		
0	60	153	213	VPP	66,3
Total	250	250	500	VPN	72,0

Pelo menos 1 queixa	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	214	109	323		
0	36	141	177	VPP	66,3
Total	250	250	500	VPN	79,8

Sudorese	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	119	39	158		
0	131	211	342	VPP	75,1
Total	250	250	500	VPN	61,7

Apenas 1 queixa	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	36	44	80		
0	214	206	420	VPP	44,8
Total	250	250	500	VPN	49,0

Perda de Peso	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	131	38	169		
0	119	212	331	VPP	77,6
Total	250	250	500	VPN	64,1

Apenas 2 queixas	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	24	26	50		
0	226	224	450	VPP	47,4
Total	250	250	500	VPN	49,7

Desnutrição	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	36	5	40		
0	214	245	460	VPP	88,7
Total	250	250	500	VPN	53,4

3 queixas ou mais	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	155	39	194		
0	95	211	306	VPP	79,7
Total	250	250	500	VPN	68,9

Febre	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	107	33	140		
0	143	217	360	VPP	76,3
Total	250	250	500	VPN	60,3

Tosse + sudorese + anorexia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	36	11	46		
0	214	239	454	VPP	77,1
Total	250	250	500	VPN	52,8

Anorexia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	83	21	105		
0	167	229	395	VPP	79,7
Total	250	250	500	VPN	57,9

Tosse + anorexia + perda peso	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	36	3	39		
0	214	247	461	VPP	92,3
Total	250	250	500	VPN	53,5

Adinamia	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	60	11	70		
0	190	239	430	VPP	84,9
Total	250	250	500	VPN	55,7

Ausculta alterada	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	83	11	94		
0	167	239	406	VPP	88,7
Total	250	250	500	VPN	59,0

Contato	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	214	230	445		
0	36	20	55	VPP	48,2
Total	250	250	500	VPN	35,5

Qx + ep + PT + RxT	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	50	0	50		
0	200	250	450	VPP	100,0
Total	250	250	500	VPN	55,6

Múltiplos contatos	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	97	46	143		
0	153	204	357	VPP	67,9
Total	250	250	500	VPN	57,2

Qx + ep + PT + RxT + VHS	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	17	0	17		
0	233	250	483	VPP	100,0
Total	250	250	500	VPN	51,7

RxT aletrado	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	214	22	236		
0	36	228	264	VPP	90,6
Total	250	250	500	VPN	86,4

Qx + ep + PT + RxT nl	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	38	70	107		
0	213	180	393	VPP	35,0
Total	250	250	500	VPN	45,9

PT +	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	150	206	356		
0	100	44	144	VPP	42,1
Total	250	250	500	VPN	30,5

Qx + ep + PT (indep. RxT)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	88	70	157		
0	163	180	343	VPP	55,7
Total	250	250	500	VPN	52,6

HMG alt	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	108	67	175		
0	142	183	325	VPP	61,9
Total	250	250	500	VPN	56,4

Qx + ep + RxT + PT-	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	88	2	89		
0	163	248	411	VPP	98,3
Total	250	250	500	VPN	60,5

VHS aum	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	150	48	198		
0	100	202	302	VPP	75,7
Total	250	250	500	VPN	66,9

Qx + ep + RxT (indep PT)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	150	2	152		
0	100	248	348	VPP	99,0
Total	250	250	500	VPN	71,3

BAAR	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	59	0	59		
0	191	250	441	VPP	100,0
Total	250	250	500	VPN	56,7

Qx + PT + RxT (s/ ep)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	25	12	37		
0	225	238	463	VPP	67,3
Total	250	250	500	VPN	51,4

Cultura	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	67	0	67		
0	183	250	433	VPP	100,0
Total	250	250	500	VPN	57,7

Qx + PT + RxT (indep. ep)	PADRÃO OURO			S	E
	TB	NTB	Total		
1	75	3	78		
0	175	247	422	VPP	96,1
Total	250	250	500	VPN	58,5

Ep + PT + RxT (s/ qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	38	8	45		
0	213	242	455	VPP	83,2
Total	250	250	500	VPN	53,3

IUATLD S	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	60	3	63		
0	190	247	437	VPP	95,2
Total	250	250	500	VPN	56,5

Ep + PT + RxT (ind qx)	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	88	8	95		
0	163	242	405	VPP	92,0
Total	250	250	500	VPN	59,9

IUATLD I	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	71	11	82		
0	179	239	418	VPP	87,2
Total	250	250	500	VPN	57,3

Qx + ep + VHS	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	100	26	126		
0	150	224	374	VPP	79,6
Total	250	250	500	VPN	59,9

Qx + epidemia	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	179	95	274		
0	71	155	226	VPP	65,2
Total	250	250	500	VPN	68,4

MS 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	238	21	259		
0	12	229	241	VPP	91,8
Total	250	250	500	VPN	95,1

MS 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	179	8	186		
0	71	242	314	VPP	95,9
Total	250	250	500	VPN	77,2

MS mod 30	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	238	21	259		
0	12	229	241	VPP	91,8
Total	250	250	500	VPN	95,1

MS mod 40	PADRÃO OURO				
	TB	NTB	Total		
1	190	11	201		
0	60	239	299	VPP	94,7
Total	250	250	500	VPN	80,1

Nota:

0 – Não

1 – Sim

Alt – Alterado

Aum – Aumentado

BAAR – Baciloscopia

Epidemia/ep – Epidemiologia

E – Especificidade

HMG – Hemograma

Ind/indep - Independente

IUATLD I – Escore da International Union Against Tuberculosis and Lung Disease inicial

IUATLD S – Escore da International Union Against Tuberculosis and Lung Disease sequencial

MS – Escore do Ministério da Saúde

30 – considerado tuberculose com 30 pontos

40 – considerado tuberculose com 40 pontos

MS mod – Escore modificado pelo autor

NL – normal

NTB – Grupo de não doentes

PT – Prova tuberculínica

Queixas/Qx – Presença de algum sinal ou sintoma

RxT – Radiografia de tórax

S/ – sem alteração

S – Sensibilidade

TB – Grupo de doentes

VHS – Velocidade de hemossedimentação

VPP – Valor preditivo positivo

VPN – Valor preditivo negativo

ANEXOS

ANEXO 1 – VALORES DE REFERÊNCIA PARA CRIANÇAS DE 0 A 5 ANOS (OMS 2006)

PARA CRIANÇAS DE 0 A MENOS DE 5 ANOS (REFERÊNCIA: OMS 2006)

Estatura-para-idade:

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixa estatura para a idade
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixa estatura para a idade
\geq Percentil 3	\geq Escore-z -2	Estatura adequada para a idade

Peso-para-idade:

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade
\geq Percentil 3 e \leq Percentil 97	\geq Escore-z -2 e \leq Escore-z +2	Peso adequado para a idade
> Percentil 97	> Escore-z +2	Peso elevado para a idade*

* Observação para relatório: Este não é o índice antropométrico mais recomendado para a avaliação do excesso de peso entre crianças. Avalie esta situação pela interpretação dos índices de peso-para-estatura ou IMC-para-idade.

Peso-para-estatura:

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
\geq Percentil 3 e \leq Percentil 85	\geq Escore-z -2 e \leq Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e \leq Percentil 97	\geq Escore-z +1 e \leq Escore-z +2	Risco de sobrepeso
> Percentil 97 e \leq Percentil 99,9	\geq Escore-z +2 e \leq Escore-z +3	Sobrepeso
> Percentil 99,9	> Escore-z +3	Obesidade

IMC-para-idade (idem anterior):

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
\geq Percentil 3 e \leq Percentil 85	\geq Escore-z -2 e \leq Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e \leq Percentil 97	\geq Escore-z +1 e \leq Escore-z +2	Risco de sobrepeso
> Percentil 97 e \leq Percentil 99,9	\geq Escore-z +2 e \leq Escore-z +3	Sobrepeso
> Percentil 99,9	> Escore-z +3	Obesidade

PARA CRIANÇAS DE 5 A 10 ANOS (REFERÊNCIA: OMS 2007)**Estatura-para-idade:**

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixa estatura para a idade
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixa estatura para a idade
\geq Percentil 3	\geq Escore-z -2	Estatura adequada para a idade

Peso-para-idade:

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Muito baixo peso para a idade
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Baixo peso para a idade
\geq Percentil 3 e \leq Percentil 97	\geq Escore-z -2 e \leq Escore-z +2	Peso adequado para a idade
> Percentil 97	> Escore-z +2	Peso elevado para a idade*

* Observação para relatório: Este não é o índice antropométrico mais recomendado para a avaliação do excesso de peso entre crianças. Avalie esta situação pela interpretação do IMC-para-idade.

IMC-para-idade:

VALORES CRÍTICOS		DIAGNÓSTICO NUTRICIONAL
< Percentil 0,1	< Escore-z -3	Magreza acentuada
\geq Percentil 0,1 e < Percentil 3	\geq Escore-z -3 e < Escore-z -2	Magreza
\geq Percentil 3 e \leq Percentil 85	\geq Escore-z -2 e \leq Escore-z +1	Eutrofia
> Percentil 85 e \leq Percentil 97	\geq Escore-z +1 e \leq Escore-z +2	Sobrepeso
> Percentil 97 e \leq Percentil 99,9	\geq Escore-z +2 e \leq Escore-z +3	Obesidade
> Percentil 99,9	> Escore-z +3	Obesidade grave

OBS: Não tem os parâmetros de peso-para-estatura na referência da OMS (2007)

ANEXO 2 – VALORES DE REFERÊNCIA – HEMATOLOGIA

PL 01: VALORES DE REFERÊNCIA – SEÇÃO DE HEMATOLOGIA

Elaborado por Samuel Ricardo Comar CRF-PR 12832. srcomar@ufpr.br

Idade	RBC (x 10 ⁶ /μl)	Hgb (g/dl)	Hct (%)	VCM (fl)	HCM (pg)	CHCM (g/dl)	RDW (%)	Plaqa (x 10 ³ /μl)	Reticulócitos		VPM (fl) Adultos ♂♀		
									%	/μl	Sysmex Séries XT/XE	Colter STKS	Bayer Advia 120
01 dia	5,00 – 7,00	13,5 – 21,5	44,0 – 68,4	101 – 128	31 – 37	30 – 36	<17,0	250 – 450	1,6 – 8,0	71.000 – 467.200	9,4 – 12,6	7,8 – 11,0	6,5 – 11,0
02 dias	4,35 – 6,50	13,5 – 20,9	44,6 – 66,4	101 – 122	31 – 37	30 – 36	<16,5	250 – 450	1,6 – 8,0	69.600 – 476.000	PDW Adultos ♂♀		
03 dias	4,00 – 6,50	13,5 – 20,8	45,0 – 67,0	95 – 121	31 – 37	30 – 36	<16,5	250 – 450	1,6 – 8,0	70.560 – 464.800	Sysmex Séries XT/XE	Colter STKS	Bayer Advia 120
04 dias	4,00 – 5,60	13,5 – 20,7	45,9 – 65,1	95 – 121	31 – 37	30 – 36	<16,5	250 – 450	1,6 – 8,0	70.400 – 448.000	9,8 – 16,2 (fl)	15,5 – 17,7 (ratio)	25 – 65 (%)
05 dias	4,00 – 5,37	13,5 – 18,7	45,7 – 64,3	95 – 123	31 – 37	30 – 36	<16,5	250 – 450	1,6 – 8,0	73.120 – 429.600	PLAQUETÓCRITO (%) Adultos ♂♀		
06 dias	4,00 – 5,70	13,2 – 19,6	45,8 – 61,2	96 – 123	31 – 37	30 – 36	<16,5	250 – 450	1,6 – 8,0	68.800 – 456.000	Sysmex Séries XT/XE	Colter STKS	Bayer Advia 120
07 dias	4,00 – 5,46	13,2 – 20,4	45,6 – 65,4	96 – 129	31 – 37	30 – 36	<16,5	250 – 450	1,6 – 8,0	68.160 – 356.800	0,180 – 0,370	0,190 – 0,360	0,120 – 0,360
1 a 2 semanas	4,00 – 5,60	13,0 – 19,6	45,7 – 62,3	90 – 131	31 – 37	30 – 36	<15,0	250 – 450	1,1 – 4,6	44.000 – 257.600	Linfócitos T em sangue periférico Adultos ♂♀		
2 a 3 semanas	3,60 – 4,80	13,0 – 18,2	38,7 – 53,3	90 – 119	31 – 37	30 – 36	<15,0	250 – 450	1,1 – 4,6	39.600 – 220.800	CD4 %	CD4 x 10 ³ /μl	CD8 %
1 mês	3,00 – 4,60	11,0 – 17,0	37,3 – 48,7	85 – 119	30 – 38	29 – 36	<15,0	300 – 750	1,1 – 4,6	33.000 – 211.600	31 – 58	0,35-1,33	13 – 40
2 a 6 meses	3,00 – 4,60	9,5 – 13,5	28,0 – 42,0	74 – 108	25 – 35	30 – 36	<15,0	300 – 750	1,1 – 4,6	33.000 – 211.600	Bastonetes em sangue periférico Adultos ♂♀ (%)		
7 meses a 2 anos	3,70 – 5,30	10,5 – 13,5	33,0 – 39,0	70 – 90	23 – 31	31 – 36	<15,0	250 – 600	1,1 – 4,6	40.700 – 243.800	Autor		VR
2 a 6 anos	3,90 – 5,30	11,5 – 13,5	34,0 – 40,0	75 – 90	24 – 30	31 – 36	<15,0	250 – 550	1,1 – 4,0	42.900 – 212.000	John B. Miale		5 – 11
6 a 12 anos	4,00 – 5,20	11,5 – 15,5	35,0 – 45,0	77 – 95	25 – 33	31 – 36	<15,0	200 – 450	1,1 – 4,0	44.000 – 208.000	Williams - Hematology		3
♂ 12 a 18 anos (mas.)	4,50 – 5,30	13,0 – 15,5	37,0 – 49,0	80 – 99	26 – 33	32 – 36	<15,0	140 – 400	0,5 – 2,5	22.500 – 132.500	College of American Pathologists		5
♀ 12 a 18 anos (fem.)	4,10 – 5,10	12,0 – 15,5	36,0 – 45,0	80 – 99	26 – 33	32 – 36	<15,0	140 – 400	0,5 – 2,5	20.500 – 127.500	NCCLS		5 - 10
♂ 18 ou mais (mas.)	4,64 – 5,84	14,3 – 18,3	42,5 – 52,9	80 – 99	27 – 33	32,5 – 36	<14,8	140 – 400	0,5 – 2,5	22.500 – 147.500	James H. Jandl		1 - 5
♀ 18 ou mais (fem.)	4,05 – 5,25	12,5 – 15,7	36,7 – 46,3	80 – 99	27 – 33	32,2 – 36	<14,8	140 – 400	0,5 – 2,5	22.500 – 147.500	HC-UFPR		0 - 8
Gestante 1º trim.	3,60 – 5,00	11,0 – 14,5	32,0 – 42,0	80 – 99	27 – 33	32 – 36	<15,0	174 – 391	Eritróblastos/100 leucócitos RN (até 30 dias)		VHS (mm/h)		
Gestante 2º trim.	3,20 – 4,80	10,5 – 14,0	31,0 – 41,0	80 – 99	27 – 33	32 – 36	<15,5	171 – 409			Homens ♂		Mulheres ♀
Gestante 3º trim.	3,20 – 4,50	10,0 – 13,8	30,0 – 41,0	80 – 99	27 – 33	32 – 36	<15,5	155 – 429	0 - 11		0 - 15		0 - 20

Idade	Leucócitos (x 10 ³ /μl)	Mielócitos		Metamielócitos		Bastão		Segmentados		Neutrófilos		Linfócitos		Monócitos		Eosinófilos		Basófilos	
		%	x 10 ³ /μl	%	x 10 ³ /μl	%	x 10 ³ /μl	%	x 10 ³ /μl	%	x 10 ³ /μl	%	x 10 ³ /μl	%	x 10 ³ /μl	%	x 10 ³ /μl	%	x 10 ³ /μl
0 a 24 horas	9,0 – 30,0	0 – 2	0 – 0,60	0 – 4	0 – 1,20	0 – 11	0 – 3,30	40 – 80	3,6 – 24,0	40 – 80	3,6 – 24,0	20 – 40	1,8 – 12,0	3 – 12	0,27 – 4,5	1 – 6	0,09 – 1,8	0 – 3	0 – 0,9
2º dia a 1ª semana	5,0 – 25,0	0 – 1	0 – 0,25	0 – 2	0 – 0,50	0 – 8	0 – 2,00	30 – 60	1,5 – 15,0	30 – 60	1,5 – 15,0	30 – 60	1,5 – 15,0	3 – 12	0,15 – 3,0	1 – 6	0,05 – 1,5	0 – 3	0 – 0,7
2ª semana a 1 mês	5,0 – 20,0	0	0	0 – 2	0 – 0,40	0 – 8	0 – 1,60	20 – 50	1,0 – 10,0	20 – 50	1,0 – 10,0	40 – 85	2,0 – 17,0	2 – 10	0,1 – 2,0	1 – 5	0,05 – 1,0	0 – 2	0 – 0,4
2 a 5 meses	5,0 – 15,0	0	0	0 – 1	0 – 0,15	0 – 8	0 – 1,20	20 – 50	1,0 – 7,5	20 – 50	1,0 – 7,5	50 – 80	2,5 – 12,0	2 – 10	0,1 – 1,5	1 – 5	0,05 – 0,7	0 – 2	0 – 0,3
6 a 11 meses	5,0 – 13,0	0	0	0 – 1	0 – 0,13	0 – 8	0 – 1,04	25 – 50	1,25 – 6,5	25 – 50	1,25 – 6,5	50 – 80	2,5 – 10,4	2 – 10	0,1 – 1,3	1 – 5	0,05 – 0,6	0 – 2	0 – 0,2
1 a 2 anos	5,0 – 12,5	0	0	0 – 1	0 – 0,12	0 – 8	0 – 1,00	30 – 50	1,5 – 6,0	30 – 50	1,5 – 6,0	50 – 80	2,5 – 9,6	2 – 10	0,1 – 1,2	1 – 5	0,05 – 0,6	0 – 2	0 – 0,2
3 a 6 anos	4,0 – 12,0	0	0	0 – 1	0 – 0,12	0 – 8	0 – 0,96	30 – 50	1,2 – 6,0	30 – 50	1,2 – 6,0	40 – 70	1,6 – 8,4	2 – 10	0,08 – 1,2	1 – 5	0,04 – 0,6	0 – 2	0 – 0,2
7 a 13 anos	3,6 – 11,5	0	0	0	0	0 – 8	0 – 0,92	30 – 60	1,1 – 6,9	30 – 60	1,1 – 6,9	30 – 60	1,1 – 6,9	2 – 10	0,07 – 1,15	1 – 5	0,03 – 0,6	0 – 2	0 – 0,2
♂ Adulto mas.	3,8 – 11,0	0	0	0	0	0 – 8	0 – 0,88	40 – 70	1,5 – 7,7	40 – 70	1,5 – 7,7	20 – 45	0,8 – 4,9	2 – 10	0,08 – 1,1	1 – 5	0,04 – 0,5	0 – 2	0 – 0,2
♀ Adulto fem.	3,8 – 11,0	0	0	0	0	0 – 8	0 – 0,88	40 – 70	1,5 – 7,7	40 – 70	1,5 – 7,7	20 – 45	0,8 – 4,9	2 – 10	0,08 – 1,1	1 – 5	0,02 – 0,5	0 – 2	0 – 0,2
Gestante 1º trim.	5,5 – 13,6	0	0	0 – 2	0 – 0,27	0 – 11	0 – 1,50	45 – 82	2,5 – 11,2	45 – 82	2,5 – 11,2	15 – 45	0,8 – 6,1	2 – 10	0,1 – 1,36	1 – 5	0,05 – 0,7	0 – 2	0 – 0,3
Gestante 2º trim.	5,7 – 14,8	0 – 1	0 – 0,14	0 – 2	0 – 0,29	0 – 11	0 – 1,62	45 – 84	2,6 – 12,5	45 – 84	2,6 – 12,5	13 – 45	0,7 – 6,6	2 – 10	0,1 – 1,48	1 – 5	0,05 – 0,7	0 – 2	0 – 0,3
Gestante 3º trim.	5,9 – 16,9	0 – 2	0 – 0,33	0 – 4	0 – 0,67	0 – 11	0 – 1,86	45 – 86	2,7 – 14,5	45 – 86	2,7 – 14,5	12 – 40	0,7 – 6,8	2 – 10	0,1 – 1,69	1 – 5	0,05 – 0,8	0 – 2	0 – 0,3

Adaptação de:

- BAIN, B. J. Blood cells. A practical guide. 4. ed., Oxford: Blackwell Publishing Ltd, 2006, 487p.
- College of American Pathologists (CAP). <http://www.cap.org/apps/cap.portal>
- GREER, J. P.; FOERSTER, J.; LUKENS, J. N. Wintrobe's Clinical Hematology. 11. ed., Lippincott Williams & Wilkins Publishers, 2003, 5510p.
- HOFMAN, R. et al. Hematology: Basic Principles and Practice. 4. ed., Philadelphia: Elsevier, Churchill & Livingstone, 2005.
- LEWIS, S. M.; BAIN, B. J.; BATES, I. Dacie and Lewis Practical Haematology. 10. ed., Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2006.
- JANDL, J. H.; KAPFF, C. T. Blood: Textbook of Hematology. 2. ed., USA: Little, Brown and Company, 1996, 1510p.
- LICHTMAN, M. A.; BEUTLER, E. et al. Williams Hematology. 6. ed., Nova York: McGraw-Hill, 2000, 1370p.
- MALVEZZI, M. Valores eritrocitários normais em população adulta de Curitiba, após exclusão dos indivíduos deficientes em ferro. Curitiba, 1983, 133p. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) – Universidade Federal do Paraná.
- MIALE, J. Laboratory Hematology. 6. ed., 1982.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS). <http://nccls.org/>
- OLIVEIRA, R. A. G. Hemograma: como fazer e interpretar. 1. ed., São Paulo: Livraria Médica Paulista LTDA., 2007, 505p.
- SEAN, C. et al. Nucleated red blood cell counts in term neonates with umbilical artery pH ≤ 7.0. American journal of perinatology. v. 18(2), p. 93-98, 2001.
- SILVA, P. H.; COMAR, S. R. Estabelecimento dos valores normais do RDW para a população de Curitiba. Revista brasileira de análises clínicas. v. 32(3), p. 1-5, 2000.
- University of Washington Medical Center. <http://www.lymphomation.org/peripheral-blood-ref.pdf>



ANEXO 3 – PARECER DO COMITÊ DE É EM PESQUISA EM SERES HUMANOS
DO HOSPITAL DE CLÍNICAS - UFPR



CEP/HC/UFPR

Curitiba, 26 de junho de 2008.

Ilmo (a) Sr. (a)
Dra Andrea Maciel de Oliveira Rossoni
Neste

Prezada Pesquisadora:

Comunicamos que o Projeto de Pesquisa intitulado "Análise dos Métodos Diagnósticos na Tuberculose Pulmonar em criança.", foi analisado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, em reunião realizada no dia 24 de junho de 2008. O referido projeto atende aos aspectos das Resoluções CNS 196/96, e demais, sobre Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Ministério da Saúde.

CAAE: 0126.0.208.000-08

Registro CEP: 1687.104/2008-06

Conforme a Resolução 196/96, solicitamos que sejam apresentados a este CEP, relatórios sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos.

Data para entrega do primeiro relatório: 26 de dezembro de 2008.

Atenciosamente,

Renato Tambara Filho
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
em Seres Humanos do Hospital de Clínicas/UFPR

PRODUÇÃO ADADÊMICA

Rossoni AMO, Rossoni MD, Rodrigues CO. Critérios de Pontuação para Diagnóstico de Tuberculose em Crianças

Artigo original

Critérios de Pontuação para Diagnóstico de Tuberculose em Crianças

Diagnostic Scoring System for Tuberculosis in Children

Andrea M. O. Rossoni¹, Marssoni D. Rossoni², Cristina O. Rodrigues³

RESUMO

Muitos casos de tuberculose na infância são subnotificados pela dificuldade do diagnóstico na criança. O diagnóstico da tuberculose nessa faixa etária se baseia na presença de contato com adulto bacilífero, associado à prova tuberculínica reatora, sintomas sugestivos de tuberculose e alterações radiológicas. Os escores diagnósticos são estabelecidos através da combinação desses achados. Este artigo é uma breve revisão de diversos escores propostos na literatura para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças.

Existem vários escores propostos mundialmente, com concordância entre eles de moderada a fraca. Segundo a última revisão sistemática sobre os diversos escores disponíveis no mundo, o sistema que tem mais estudos de validação, com consistentes sensibilidade e especificidades, é o do Ministério da Saúde do Brasil.

É imperativa a existência de técnicas ou sistemas diagnósticos mais eficazes, rápidos e de baixo custo para o diagnóstico de tuberculose na infância e com validação no local de sua aplicação. Porém, até lá, sugerimos que os escores diagnósticos sejam utilizados de acordo com as normativas locais, como triagem diagnóstica para uma avaliação criteriosa com o especialista, evitando-se diagnósticos tardios ou equivocados. Em locais onde há escassez de especialistas, profissionais bem treinados poderão utilizar os escores disponíveis para diagnosticar adequadamente a maioria dos pacientes.

Descritores: Tuberculose/diagnóstico; Tuberculose/prevenção e controle; Tuberculose/epidemiologia.

ABSTRACT

Childhood tuberculosis is underreported, because of the difficulty in diagnosing tuberculosis in children, in whom the diagnosis is based on a history of contact with active tuberculosis in an adult, positive tuberculin skin test results, symptoms suggestive of tuberculosis, and radiological alterations. Diagnostic scores are established by evaluating those findings in conjunction. In this review, we discuss a number of such scores that have been proposed.

Various scores for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children have been proposed, with only moderate to weak concordance among them. The most recent systematic review of the scores available worldwide showed that the Brazilian National Ministry of Health has sponsored more validation studies, with consistent sensitivity and specificity, than has any other such system.

Techniques or diagnostic systems for childhood tuberculosis that are more efficient, rapid and affordable should be developed and validated for use at the target locale. In the interim, we suggest that diagnostic scores be employed in accordance with local regulations, such as screening through careful evaluation by a specialist, avoiding delayed or inconclusive diagnoses. Where there is a shortage of such specialists, well-trained professionals, using the available scores, will be able to diagnose tuberculosis adequately in the majority of patients.

Keywords: Tuberculosis/diagnosis; Tuberculosis/prevention and control; Tuberculosis/epidemiology.

1. Serviço de Infectologia Pediátrica, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

2. Professor Adjunto do departamento de medicina da Universidade Estadual de Ponta Grossa - UEPG.

3. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Paraná, Curitiba (PR) Brasil.

Não há qualquer conflito de interesse entre os autores.

Endereço para correspondência: Andrea Rossoni. Hospital de Clínicas, Departamento de Pediatria. Rua General Carneiro, 181, CEP: 80060-900, Curitiba, PR, Brasil. Tel: 55 41 3360-1800. E-mail: dearossoni@gmail.com.

INTRODUÇÃO

Em 2010, dentre os 4.452.860 casos novos de tuberculose relatados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) nos 22 países prioritários, pela maior carga de doença, apenas 3,5% (variação, 0,1-15%) foram em crianças. Porém, estima-se que em países de alta carga de tuberculose ocorram aproximadamente 11% dos casos em crianças, sugerindo que, naquele ano, mais de 300.000 casos não foram diagnosticados ou notificados nesses países (1). Esse fato é devido à dificuldade do diagnóstico na criança. A tuberculose na infância é paucibacilar. Mesmo que se consigam espécimes por escarro espontâneo, induzido ou por lavado gástrico, a confirmação microbiológica é bem pouco provável, variando de 10-40% (2,3), e não há um padrão ouro para esse diagnóstico. Em virtude disso, foram surgindo na literatura escores diagnósticos para facilitar a abordagem de casos suspeitos de tuberculose na infância.

O presente artigo faz uma breve revisão de diversos escores propostos na literatura para o diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças.

PRINCIPAIS ACHADOS

Devido à dificuldade do isolamento bacteriológico na infância, o diagnóstico da tuberculose nessa faixa etária se baseia na presença de contato com adulto bacilífero, associado à prova tuberculínica (PT) positiva (reatora), sintomas sugestivos de tuberculose e alterações radiológicas (4). É através da combinação desses achados que se estabelecem os escores diagnósticos. Esses podem ser em forma de sistemas de pontuação, classificação diagnóstica ou algoritmos diagnósticos. As características mais frequentemente utilizadas nesses escores são PT, achados na radiografia de tórax, história de contato, perda ou ganho inadequado de peso, desnutrição, tosse, achados bacteriológicos, linfadenopatia, febre, resposta a tratamento antituberculostático, recuperação inadequada dos quadros infecciosos da infância (por exemplo, sarampo), duração dos sintomas e achados histopatológicos. Menos frequentemente, pode-se encontrar como critérios a persistência de pneumonia, má resposta a antibioticoterapia para o quadro pneumônico, baixa idade, outros sintomas respiratórios (sibilância, estridor ou dificuldade respiratória), hepatomegalia, esplenomegalia, náuseas, vômitos, tuberculose abdominal ou em outro sítio, reações de hipersensibilidade (eritema nodoso, doença de Poncet e conjuntivite flictenular), contagem de leucócitos, velocidade de hemossedimentação, tuberculose prévia e condições socioeconômicas.

Uma das primeiras tentativas de se agrupar evidências e pontuá-las para que pudessem servir como um instrumento diagnóstico foi realizada em 1969 por Stegen, Jones e Kaplan, no Chile (5). Aquele sistema foi baseado nos critérios de Jones para febre reumática e adaptado para tuberculose (Quadro 1).

Quadro 1 - Critérios de Jones para o diagnóstico de tuberculose na infância, 1969.

Achados	Pontuação
Baciloscopia positiva	+3
Granuloma (ausência de necrose de caseificação)	+3
Teste tuberculínico >10 mm	+3
Radiografia de tórax sugestiva	+3
Exame físico e achados laboratoriais sugestivos	+2
Teste tuberculínico entre 5 e 9 mm	+2
Conversão tuberculínica	+2
História de contágio com bacilífero	+2
Radiografias com achados duvidosos	+1
Exame físico compatível	+1
História de contágio com pessoa tuberculosa	+1
Granuloma incompleto	+1
Criança com menos de 2 anos	+1
BCG nos últimos 2 anos	-1

Interpretação: 1-2 pontos: tuberculose improvável; 3-4 pontos: tuberculose possível; 5-6 pontos: tuberculose provável; 7 ou mais pontos: tuberculose inquestionável.

Com o decorrer dos anos, vários outros escores foram adaptados na literatura. Alguns, como o escore de Keith Edwards (6), original da Nova Guiné, em 1987, e ainda utilizado em países como o Peru, combinam o sistema de escore com um algoritmo para o diagnóstico da tuberculose na criança.

A aplicação dos diferentes escores deve sofrer influências com a situação epidemiológica local, como a incidência da tuberculose, a desnutrição e a coinfecção tuberculose-HIV, e muitos desses escores não foram validados nos locais de sua utilização (7).

A OMS propunha o escore descrito no Quadro 2; porém, atualmente, sugere que a presença de pelo menos três dos quatro seguintes critérios — sintomas ou sinais clínicos sugestivos de tuberculose, PT positiva e/ou radiografia de tórax sugestivos — são altamente sugestivos de tuberculose. A OMS recomenda que os escores devam ser utilizados como triagem e não como confirmação diagnóstica (8). Em 1998, o grupo da *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* propôs um escore baseado na epidemiologia do local (Quadro 3). No Brasil, desde 2002, o Ministério da Saúde adotou um escore próprio, modificado em 2010 (Quadro 4), devido aos novos cortes da PT estabelecidos no país (9).

Alguns artigos avaliam os diversos escores disponíveis na literatura, com uma variação grande entre os valores de sensibilidade e especificidade, de acordo com o descrito na Tabela 1. Oito desses escores foram avaliados por Edwards et al., com uma concordância moderada para fraca entre eles (10).

Vários fatores dificultam a comparação desses escores, como também ajudam a obter resultados discordantes entre eles, como, por exemplo, a população escolhida para o estudo e os critérios introduzidos nos escores. Os itens mais comumente encontrados foram PT e história positiva de contato com tuberculose. Porém, a definição desses critérios não foi padronizada, como quando considerar o resultado de PT como positivo (reator). Alguns escores avaliam apenas a tuberculose pulmonar, enquanto outros avaliam também as formas mistas (7). O padrão ouro escolhido para a validação dos escores também varia muito, o que é uma grande limitação em vários estudos, por se basearem apenas em critérios clínicos (10-16). Segundo a última revisão sistemática sobre os diversos escores disponíveis no mundo, o escore que tem um maior número de estudos de validação, com consistentes sensibilidades e especificidades, é aquele proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil. Entre alguns desses estudos, o padrão ouro é a cultura, a avaliação foi realizada com pacientes ambulatoriais e internados, HIV-positivos ou não, e todos apresentaram resultados semelhantes. O próximo passo seria testar esse escore fora do Brasil (7).

Quadro 2 - Sistema de pontos para o diagnóstico de tuberculose em crianças proposto pela Organização Mundial da Saúde.

Achados	Pontuação
História de tosse crônica	+1
Sinais meníngeos	+1
Gânglios linfáticos periféricos aderidos	+3
Adenite hilar	+3
Infiltrado pulmonar com cavitação	+4
Aspecto miliar	+4
Erosão de uma ou mais vértebras	+4
Cultura positiva para <i>M. tuberculosis</i> no esfregaço laringeo	+7
Cultura positiva para <i>M. tuberculosis</i> de aspirado de gânglio	+7
Resposta rápida a antibiótico de amplo espectro	-6
Melhora radiológica sem tratamento antituberculoso	-6
Melhora radiológica com tratamento antituberculoso	+3

Na presença de 6 ou mais pontos considera-se caso de tuberculose.

Quadro 3 - Escore proposto pela *International Union Against Tuberculosis and Lung Disease* para o diagnóstico de tuberculose em crianças de acordo com a epidemiologia local.

Local	Critérios	Pontuação de acordo com idade	
		0-4 anos	5-14 anos
Baixa prevalência de TB (Canadá, Escócia, Itália, Portugal, Espanha, Inglaterra/Gales)	Contato próximo com caso de TB	3	3
	Prova tuberculínica positiva	4	4
	Tosse persistente	1	1
	Baixo ganho ou perda de peso	1	1
	Febre prolongada ou inexplicada	1	1
	Pontuação total deve ser \geq	9	9
Alta prevalência de TB (Madagascar, Nicarágua, África do Sul)	Contato próximo com caso de TB	2	2
	Prova tuberculínica positiva	2	2
	Tosse persistente	2	1
	Baixo ganho ou perda de peso	3	3
	Febre prolongada ou inexplicada	1	2
	Pontuação total deve ser \geq	5	5
Alta prevalência de TB (Vietnam)	Contato próximo com caso de TB	1	1
	Prova tuberculínica positiva	2	3
	Tosse persistente	2	1
	Baixo ganho ou perda de peso	2	2
	Febre prolongada ou inexplicada	3	3
	Pontuação total deve ser \geq	6	6

TB: tuberculose.

Quadro 4 - Escore de pontos para o diagnóstico de tuberculose na infância proposto pelo Ministério da Saúde do Brasil, 2010.

Quadro clínico-radiológico		Contato	PT vs. BCG	Estado nutricional
Sintomas há > 2 semanas +15 pontos	Alteração do Rx há > 2 semanas +15 pontos	Contato próximo com adulto tuberculoso nos últimos 2 anos +10 pontos	≥ 10 mm em vacinados há < 2 anos ou ≥ 5 mm em vacinados há > 2 anos ou não vacinados +15 pontos	Desnutrido grave +5 pontos
Assintomático ou sintomas há < 2 semanas 0 pontos	Alteração do Rx há < 2 semanas +5 pontos			
Melhora com antibiótico comum ou sem terapêutica -10 pontos	Rx normal -5 pontos	Contato ocasional ou ausente 0 pontos		Peso ≥ P10 ou desnutrido não grave 0 pontos
≥ 40 pontos – diagnóstico muito provável 30-35 pontos – diagnóstico possível ≤ 25 pontos – diagnóstico pouco provável				

PT: prova tuberculínica; Rx: radiografia; e P10: percentil 10.

Tabela 1 - Valores de sensibilidade e especificidade dos estudos em abordagem diagnóstica para a tuberculose na infância.

Abordagem diagnóstica	Avaliação estatística
Critérios de Kenneth Jones (11,15)	S: 56% E: 73-95%
Abordagem de Ghidry & Habte (12)	E: 51,6-100%
Sistema de Keith Edwards (13,15,17)	S: 62-88% E: 25-97%
Sistema de escore da OMS (14)	S: 0% E: 100%
Sistema de pontuação de escores da IUATLD (18)	S < 70% E < 70%
Sistema de escore Ministério da Saúde do Brasil (19-22)	Com ponto de corte de 30 pontos: S: 88,9-99,3% E: 70,0-86,5% Com ponto de corte de 40 pontos: S: 40-58% E: 85-98%
Falência no desenvolvimento, últimos 3 meses + tosse persistente + fadiga (23)	S: 62,6% E: 89,8%

S: sensibilidade; E: especificidade; OMS: Organização Mundial da Saúde; e IUATLD: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Formular o diagnóstico de tuberculose na criança é um verdadeiro quebra-cabeça, onde as peças principais são os sinais e sintomas clínicos, as alterações radiológicas, a PT e a história epidemiológica. Em alguns casos, conta-se com o auxílio de peças extras, como exames laboratoriais (provas de atividade inflamatória, baciloscopia, culturas, exames moleculares, pesquisa de antígenos, IGRA e exame anatomopatológico) e a resposta clínica do paciente

às terapêuticas utilizadas. Os escores diagnósticos foram criados com o intuito de ajudar na combinação dessas peças, principalmente em locais com poucos recursos (12,13). Muitos dos escores disponíveis atualmente foram baseados em experiências clínicas e na era pré-HIV, e a minoria foi adaptada para populações com alta incidência de HIV e desnutrição. Eles foram idealizados para países em desenvolvimento, com alta incidência de tuberculose e recursos limitados. Com a ausência de padronização entre os critérios avaliados e suas definições, fica difícil a comparação entre os sistemas disponíveis. Outra limitação é o fato de a validação desses escores ter sido realizada, na maioria, em população hospitalar, sendo assim sua validade na comunidade desconhecida. Além disso, a confirmação bacteriológica não foi atendida na maioria dos estudos, nem houve comparação com grupos controles ou populações independentes. A análise estatística de muitos estudos também se mostrou falha.

Alguns autores (22) enfatizam a necessidade de melhores métodos diagnósticos para a tuberculose, o que seria ideal. Porém, na maioria dos estudos, esses escores apresentam uma sensibilidade muito maior do que a conseguida com os exames bacteriológicos atuais, mesmo em adultos; a sensibilidade da baciloscopia do escarro, exame recomendado como triagem diagnóstica, gira em torno de 60%. Até que se tenham exames diagnósticos mais sensíveis e específicos, acreditamos que os sistemas de escores, quando aplicados por profissionais bem treinados, ajudem muito na triagem dos pacientes e, com o acompanhamento adequado, seriam elucidadas possíveis falhas no diagnóstico.

É imperativa a existência de técnicas ou sistemas diagnósticos mais eficazes, rápidos e de baixo custo para o diagnóstico de tuberculose na infância. Porém, os estudos de validação dessas abordagens deveriam ser multicêntricos, ter um padrão ouro

independente, populações controladas e independentes e avaliar fatores como infecção por HIV, nutrição e baixa idade. Todas as características devem ser bem padronizadas, e algumas padronizações já vêm sendo publicadas na literatura (24). Porém, até lá, sugerimos que os escores diagnósticos sejam utilizados de acordo com as normativas locais, como

triagem diagnóstica para uma avaliação criteriosa com o especialista, evitando-se diagnósticos tardios ou equivocados. Em locais onde a avaliação do especialista é escassa, profissionais bem treinados serão capazes de chegar bem próximo do diagnóstico adequado para a maioria dos pacientes utilizando os escores disponíveis.

REFERÊNCIAS

1. Perez-Velez CM, Marais BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012;367(4):348-61.
2. Starke JR. Pediatric tuberculosis: time for a new approach. *Tuberculosis (Edinb)*. 2003;83(1-3):208-12.
3. Zar HJ, Hanslo D, Apolles P, Swingle G, Hussey G. Induced sputum versus gastric lavage for microbiological confirmation of pulmonary tuberculosis in infants and young children: a prospective study. *Lancet*. 2005;365(9454):130-4.
4. Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Beyers N, Donald PR, Starke JR. Childhood pulmonary tuberculosis: old wisdom and new challenges. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(10):1078-90.
5. Toledo A, Katz F, Montiel J, Rico GF. Criterios de diagnóstico en tuberculosis infantil. *Revista Mexicana de Pediatría*. 1979;46(5):239-43.
6. Edwards K. The diagnosis of childhood tuberculosis. *P N G Med J*. 1987;30(2):169-78.
7. Pearce EC, Woodward JF, Nyandiko WM, Vreeman RC, Ayaya SO. A systematic review of clinical diagnostic systems used in the diagnosis of tuberculosis in children. *AIDS Res Treat*. 2012;2012:401896.
8. Guidance for National Tuberculosis Programmes on the management of tuberculosis in children. Chapter 1: introduction and diagnosis of tuberculosis in children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(10):1091-7.
9. Brasil MdS. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. In: Saúde. SdVe, Epidemiológica. DdV, editors. 2011.
10. Edwards DJ, Kitetele F, Van Rie A. Agreement between clinical scoring systems used for the diagnosis of pediatric tuberculosis in the HIV era. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(3):263-9.
11. Mathur HC, Saxena S, Bhardwaj RM. Evaluation of Kenneth Jones' criteria for diagnosis of childhood tuberculosis. *Indian J Pediatr*. 1974;41(322):349-55.
12. Migliori GB, Borghesi A, Rossanigo P, Adriko C, Neri M, Santini S, et al. Proposal of an improved score method for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood in developing countries. *Tuber Lung Dis*. 1992;73(3):145-9.
13. van Beekhuizen HJ. Tuberculosis score chart in children in Aitape, Papua New Guinea. *Trop Doct*. 1998;28(3):155-60.
14. Houwert KA, Borggreven PA, Schaaf HS, Nel E, Donald PR, Stolk J. Prospective evaluation of World Health Organization criteria to assist diagnosis of tuberculosis in children. *Eur Respir J*. 1998;11(5):1116-20.
15. Carreira NM, Sant'Anna CC. Estudo comparativo de critérios para diagnóstico de tuberculose em crianças atendidas em centro de saúde. *Jornal de Pneumologia*. 2000;26(5):219-26.
16. Sant'Anna CC, Santos MA, Franco R. Diagnosis of pulmonary tuberculosis by score system in children and adolescents: a trial in a reference center in Bahia, Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2004;8(4):305-10.
17. Van Rheeën P. The use of the paediatric tuberculosis score chart in an HIV-endemic area. *Trop Med Int Health*. 2002;7(5):435-41.
18. Fourie PB, Becker PJ, Festenstein F, Migliori GB, Alcaide J, Antunes M, et al. Procedures for developing a simple scoring method based on unsophisticated criteria for screening children for tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998;2(2):116-23.
19. Sant'Anna CC, Orfaliais CT, March MF. A retrospective evaluation of a score system adopted by the Ministry of Health, Brazil in the diagnosis of pulmonary tuberculosis in childhood: a case control study. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003;45(2):103-5.
20. Noia Maciel EL, Dietze R, Checon REF, Hadad DJ, Struchiner CJ. Evaluation of a scoring system recommended by the Brazilian Ministry of Health for the diagnosis of childhood tuberculosis. *Cadernos De Saude Publica*. 2008;24(2):402-8.
21. Sant'Anna CC, Orfaliais CT, March MF, Conde MB. Evaluation of a proposed diagnostic scoring system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2006;10(4):463-5.
22. Coelho Filho JC, Caribé MA, Caldas SC, Martins Netto E. Is tuberculosis difficult to diagnose in childhood and adolescence? *J Bras Pneumol*. 2011;37(3):288-93.
23. Marais BJ, Gie RP, Hesseling AC, Schaaf HS, Lombard C, Enarson DA, et al. A refined symptom-based approach to diagnose pulmonary tuberculosis in children. *Pediatrics*. 118. United States 2006. p. e1350-9.
24. Graham SM, Ahmed T, Amanullah F, Browning R, Cardenas V, Casenghi M, et al. Evaluation of tuberculosis diagnostics in children: 1. Proposed clinical case definitions for classification of intrathoracic tuberculosis disease. Consensus from an expert panel. *J Infect Dis*. 2012;205 Suppl 2:S199-208.